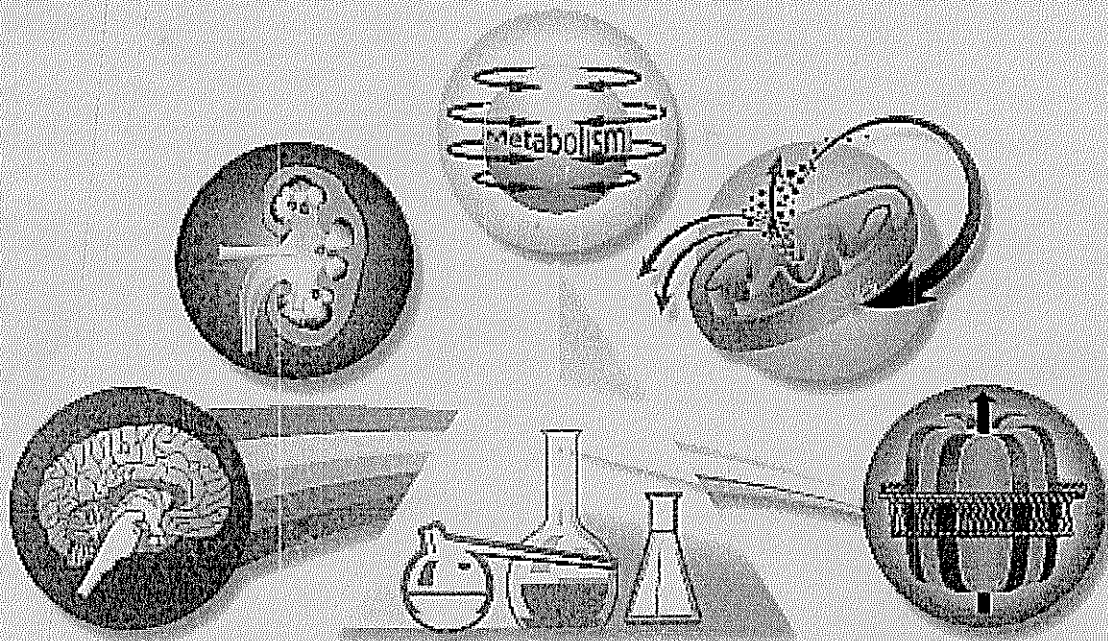




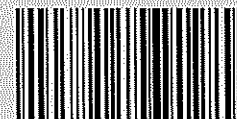
เอกสารประกอบการสอนวิชา
113302 ปฏิบัติการเภสัชวิทยาทางการแพทย์ 1
(MEDICAL PHARMACOLOGY LABORATORY I)



ภาคการศึกษาที่ 1 ปีการศึกษา 2555
นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 3

โดย
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภก.ดร. เกริญศักดิ์ เอี่ยมเก็บ
สาขาวิชาเภสัชวิทยา สำนักวิชาวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

2555



55111330201

30.-

คำนำ

เอกสารฉบับนี้เตรียมขึ้นเพื่อประกอบการทำปฏิบัติการวิชา 113302 ปฏิบัติการวิชาเภสัชวิทยาทางการแพทย์ 1 (Medical Pharmacology Laboratory I) สำหรับนักศึกษาแพทยศาสตร์ ชั้นปีที่ 3 มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ในหลักสูตรแพทยศาสตร์ โดยเนื้อหาในเล่มเป็นการทำปฏิบัติการเรื่อง ผลของยาออกโตโนมิกต่อตาและต่อมน้ำลาย เภสัชวิทยาของยานอนหลับ ยากันชักและยาระงับความรู้สึก ผลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทและยาระงับปวดในสัตว์ทดลอง และ Case study ซึ่งผู้เขียนได้ประยุกต์การทดลองมาจากตำราเภสัชวิทยาทั้งจากของประเทศไทยและจากตำรา (Textbook) หลายเล่ม เพื่อใช้ในการเรียนของนักศึกษาแพทยศาสตร์ ตลอดจนครูอาจารย์ผู้สนใจที่จะใช้เป็นตำราอ้างอิงในการเรียนเภสัชวิทยาทุกระดับ.

เนื้อหาในเอกสารฉบับนี้อาจยังไม่ครบสมบูรณ์ทั้งหมด ซึ่งอาจมีส่วนที่จะต้องปรับปรุงเพิ่มเติม หรือ สิ่งที่ขาดตกบกพร่อง ประการใด ผู้เขียน ยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะในการปรับปรุงเนื้อหา และขอขอบคุณผู้เขียนตำรา ที่เป็นแหล่งของ เอกสารอ้างอิง ในการเขียนเอกสารประกอบการเรียนเล่มนี้ทุกๆท่าน

เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

เมษายน 2555

ตารางสอนรายวิชา

113302 Medical Pharmacology Laboratory I (ปฏิบัติการเภสัชวิทยาทางการแพทย์ 1)

นักศึกษาแพทย์ปี 3 เทอม 1 ประจำปีการศึกษา 2555

เรียน อังคาร, พุธ สัปดาห์ 13:00-16:00 น.

สัปดาห์ที่	วันที่	เวลา	เรื่อง
1	พ.26 เม.ย. 55*	13.00-16.00	Lecture* พร้อมกัน 48 คน (อ. นวลน้อย)
2	อ. 1 พ.ค. 55	13.00-16.00	Lecture* Vasoactive Peptide and NO (อ. นวลน้อย)
	พ. 3 พ.ค. 55	13.00-16.00	
3	อ. 8 พ.ค. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 2 Pharmacokinetics (อ. นวลน้อย)
	พ. 10 พ.ค. 55	13.00-16.00	
4	อ. 15 พ.ค. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 3 Pharmacodynamics (อ. นวลน้อย)
	พ. 17 พ.ค. 55	13.00-16.00	
5	อ. 22 พ.ค. 55	13.00-16.00	Lecture* พร้อมกัน 48 คน ANS and Antimicrobials (อ. เกரியงศักดิ์)
	พ. 24 พ.ค. 55	13.00-16.00	
6	อ. 29 พ.ค. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 4 ผลของยาอโตโนมิคต่อตาและต่อมน้ำลาย (อ. เกரியงศักดิ์)
	พ. 31 พ.ค. 55	13.00-16.00	
สัปดาห์ที่ 7 วันอังคารที่ 5 มิ.ย. 55 (13:00-15:00) สอบกลางภาค บทที่ 1-4			
8	อ. 12 มิ.ย. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 5 เภสัชวิทยาของยานอนหลับ ยาแก้ปวด และยา ระงับความรู้สึก (อ. เกரியงศักดิ์)
	พ. 14 มิ.ย. 55	13.00-16.00	
9	อ. 19 มิ.ย. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 6 Effects of Drugs on Isolated GI and Tracheal Smooth Muscle (อ. นวลน้อย)
	พ. 21 มิ.ย. 55	13.00-16.00	
10	อ. 26 มิ.ย. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 7 ผลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทและยาระงับ ปวดในสัตว์ทดลอง (อ. เกரியงศักดิ์)
	พ. 28 มิ.ย. 55	13.00-16.00	
11	อ. 3 ก.ค. 55	13.00-16.00	Lab_บทที่ 8 Case study and MDL (อ. เกரியงศักดิ์)
	พ. 5 ก.ค. 55	13.00-16.00	
12	อ.10, พ. 12 ก.ค. เตรียมสอบ หรือ สำหรับการเรียนชดเชย (ทฤษฎี หรือ Lab)		
สัปดาห์ที่ 13 วันจันทร์ที่ 16 ก.ค. 55 (13:00-16:00) สอบปลายภาค บทที่ 5-8			

หมายเหตุ * เรียน Lecture พร้อมกัน 48 คนที่ห้อง lecture

อาจารย์ผู้ประสานงานรายวิชา ผศ.ภก.ดร. เกரியงศักดิ์ เอื้อมเก็บ โทร : 044-224260

E-mail: griang@sut.ac.th

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	I
ตารางสอนรายวิชา Medical Pharmacology Laboratory I	II
สารบัญ.....	III
ปฏิบัติการที่ 3 ผลของยาออกโต โนมิกต่อตาและต่อมน้ำลาย.....	1
ปฏิบัติการที่ 5 เกสัชวิทยาของยานอนหลับ ยากันชัก และยาระงับความรู้สึก.....	6
ปฏิบัติการที่ 6 ผลของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทและยาระงับปวดในสัตว์ทดลอง.....	16
ปฏิบัติการที่ 7 Case study	26
References	34

บทปฏิบัติการที่ 3 ผลของยาอโตโนมิกต่อตาและต่อมน้ำลาย

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

คำนำ

ระบบประสาทอัตโนมัติมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของอวัยวะภายในต่างๆ รวมทั้ง นัยน์ตาและต่อมต่างๆด้วย ฉะนั้นถ้ากระตุ้นระบบประสาทนี้ที่ตาจะทำให้การทำงานของม่านตา (pupil), ความดันภายในลูกตา (Intraocular pressure), การปรับของเลนส์นัยน์ตา (Accommodation) และหลอดโลหิตที่ไปเลี้ยงตาเปลี่ยนแปลงไป สำหรับต่อมต่างๆก็เช่นเดียวกัน จะทำงานมากขึ้นหรือน้อยลงก็ขึ้นอยู่กับระบบประสาทนี้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ของ Autonomic drugs ต่างๆที่มีต่อตาและต่อมน้ำลาย
2. เพื่อดูว่า ยาแต่ละตัวมีฤทธิ์ต่อตาแตกต่างกันอย่างไร?
3. เพื่อศึกษาถึงผลของการให้ยา 2 ตัวร่วมกัน

วิธีทดลอง

- ก. ผลของยาที่มีฤทธิ์ต่อตา (กลุ่มเลขที่ = กลุ่ม 1, 3, 5 กระจายกลุ่มละ 1 ตัว รวม 3 กลุ่ม = 3 ตัว)
 1. วัดขนาดม่านตา (pupil) ของกระต่ายด้วยไม้บรรทัด ทั้งในที่สลัวและที่สว่าง (ใช้ไฟฉายส่องม่านตาค่อนทุกครั้ง) เพื่อดูปฏิกิริยาของม่านตาที่มีต่อแสงก่อนให้ยา
 2. ตาข้างขวาหยอด Atropine sulfate (0.5 % หรือ 0.1%) 2 หยดลงใน conjunctival sac โดยวิธีดึงหนังตาล่างลงมา แล้วหยอดยาลงไป ดึงหนังตาบนประกบหนังตาล่างทิ้งไว้ประมาณ 1 นาที เพื่อไม่ให้ยาไหลออกมา
 3. ต่อมา ตาข้างซ้ายหยอด Epinephrine (0.1%) 2 หยด วิธีหยอดเช่นเดียวกับตาข้างขวา
 4. หลังจากหยอดยาแล้วประมาณ 10-15 นาที วัดขนาดของม่านตาทั้งในที่สลัวและที่สว่าง เช่นเดียวกับข้อ 1.
 5. ภายหลังจากหยอดยา 20 นาที หยด Neostigmine (0.25%) ทั้ง 2 ตาๆ ละ 4 หยด แล้วทิ้งไว้ประมาณ 10 – 15 นาที จึงวัดขนาดของม่านตา เช่นเดียวกับข้อ 1.
- ข. ผลของยาที่มีต่อต่อมน้ำลาย (กลุ่มเลขที่ = กลุ่ม 2, 4, 6 กระจายกลุ่มละ 1 ตัว รวม 3 กลุ่ม = 3 ตัว)
 1. ทำให้กระต่ายเสีย reflex การกลืนน้ำลาย โดยฉีด Diazepam (10 mg/2ml) injection (inj.) ขนาด 2.5 mg/Kg BW เข้าทาง IM
 2. ภายหลังจากนั้น 5 นาที ฉีด Thiopentone Sodium (100mg/ml) inj. ขนาด 40 mg/kg เข้าทาง IM
 3. หลังจากทีกระต่ายเสีย reflex การกลืนน้ำลายแล้ว (สังเกตุดูโดยกระต่ายมีอาการง่วง สะลึมสะลือ เอาไฟฉายส่องผ่าน pupil แล้วไม่มี reflex) ให้ฉีด Pilocarpine nitrate inj. (2% หมายถึง 2g/100ml) ขนาด 3 mg/kg เข้าทางกล้ามเนื้อ (IM) รอจนยาออกฤทธิ์โดยกระต่ายเริ่มมีน้ำลายไหล จากนั้นเก็บ

น้ำลายที่ไหลออกมาด้วยกระบอกตวงขนาด 50 ml โดยใช้กรวยแก้วรอง เป็นระยะเวลาประมาณ 10 นาที

4. หลังจากนั้นฉีด Atropine sulfate inj. (0.5% หรือ 0.1%) ขนาด 0.25 mg/kg เข้าทาง IM รอจนยาออกฤทธิ์ประมาณ 5-10 นาที แล้วเก็บน้ำลายที่ไหลออกมาเช่นเดียวกับข้อ 2. เป็นระยะเวลาประมาณ 10 นาที

5. เปรียบเทียบปริมาณของน้ำลายก่อนและหลังการให้ Atropine sulfate inj.

ผลการทดลอง

ก. ผลของยาต่อตา (ให้บันทึกข้อมูลของกลุ่มอื่นๆ ทุกกลุ่มในห้อง แล้วหาค่าเฉลี่ย)

ลำดับ ที่	ปกติ				ตาขาว		ตาซ้าย		Neostigmine			
	ตาขวา		ตาซ้าย		(Atropine Sulfate)		(Epinephrine)		ตาขวา		ตาซ้าย	
	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง

ข. ผลของยาต่อต่อมน้ำลาย (ให้บันทึกข้อมูลของกลุ่มอื่นๆ ทุกกลุ่มในห้อง แล้วหาค่าเฉลี่ย)

ปริมาณของน้ำลายภายใน 3 นาที		
ปกติ (ml)	หลังจากให้ Pilocarpine (ml)	หลังจากให้ Atropine (ml)

คำถาม

1. มียาอะไรบ้างที่นำมาใช้เป็น Anti-secretory drugs
2. จงบอกชื่อของ Autonomic drugs ที่จักษุแพทย์นิยมใช้ พร้อมทั้งอธิบายถึงฤทธิ์ของยานั้นๆที่มีต่อตาด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2011) Basic & Clinical Pharmacology, 12nd Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2010). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 12nd Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2011) Pharmacology 7th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2009) Pharmacology 4th Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of Pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์นัล
7. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2544). เภสัชวิทยาปฏิบัติการ กรุงเทพฯ : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาย

รายงานผลการทดลอง

บทปฏิบัติการที่ 3 ผลของยาอโทโนมิคต่อตาและต่อมน้ำลาย

1. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
2. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
3. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
4. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....

ผลการทดลอง

ก. ผลของยาต่อตา (ให้บันทึกข้อมูลของกลุ่มอื่นๆ ทุกกลุ่มในห้อง แล้วหาค่าเฉลี่ย)

ลำดับ ที่ เฉลี่ย	ปกติ				ตาขาว		ตาซ้าย		Neostigmine			
	ตาขวา		ตาซ้าย		(Atropine Sulfate)		(Epinephrine)		ตาขวา		ตาซ้าย	
	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง	ที่สลัว	ที่สว่าง
1												
2												
3												
เฉลี่ย												

ก. ผลของยาต่อต่อมน้ำลาย (ให้บันทึกข้อมูลของกลุ่มอื่นๆ ทุกกลุ่มในห้อง แล้วหาค่าเฉลี่ย)

ปริมาณของน้ำลายภายใน 3 นาที			
ตัวที่	ปกติ (ml)	หลังจากให้ Pilocarpine (ml)	หลังจากให้ Atropine (ml)
1			
2			
3			
เฉลี่ย			

ตอบคำถาม

1. มียาอะไรบ้างที่นำมาใช้เป็น Anti-secretory drugs

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. จงบอกชื่อของ Autonomic drugs ที่จักษุแพทย์นิยมใช้ พร้อมทั้งอธิบายถึงฤทธิ์ของยานั้นๆที่มีต่อตาด้วย

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

บทปฏิบัติการที่ 5 เกสัชวิทยาของยานอนหลับ ยากันชักและยาระงับความรู้สึก

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

วัตถุประสงค์

เมื่อได้ผ่านการทำปฏิบัติการครั้งนี้แล้วนิสิตควรจะ

1. สามารถจำแนกยานอนหลับจำพวก benzodiazepines ตามความเร็วของการออกฤทธิ์ (onset) และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration)
2. รู้จักการออกฤทธิ์ของยา antiepileptic drugs บางตัว และสามารถเปรียบเทียบ ความเร็วของการออกฤทธิ์ (onset) และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration) กับยากลุ่ม benzodiazepines ได้
3. รู้จักยากลุ่ม intravenous anesthetics และสามารถเปรียบเทียบความเร็วของการออกฤทธิ์ (onset) และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ (duration) ของยาในกลุ่มนี้ได้

การทดลองตอนที่ 1 ความเร็วในการออกฤทธิ์ และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ของยานอนหลับจำพวก Benzodiazepines และยา antiepileptic drugs (Onset and duration of action of benzodiazepines and antiepileptic drugs)

สัตว์ทดลอง

หนูเมาส์ (mouse) กลุ่มละ 2 ตัว

วิธีทำ

1. แบ่งหนูเป็น 2 กลุ่มๆละ 2 ตัว ชั่งน้ำหนักทุกตัว สังเกตการหายใจ และการทรงตัวในภาวะปกติ
2. กลุ่มที่ 1 (กลุ่มเลขคี่ = กลุ่ม 1, 3, 5 หนูเมาส์กลุ่มละ 2 ตัว รวม 3 กลุ่ม = 6 ตัว) ฉีดยา phenytoin inj (50 mg/ml) ในขนาด 190 mg/kg เข้าช่องท้อง (I.P.)
3. กลุ่มที่ 2 (กลุ่มเลขคู่ กลุ่ม 2, 4, 6 หนูเมาส์กลุ่มละ 2 ตัว รวม 3 กลุ่ม = 6 ตัว) ฉีดยา diazepam (Valium[®])(10 mg/2ml) inj ในขนาด 50 mg/kg เข้าช่องท้อง (I.P.)
4. บันทึกเวลาที่เริ่มเสียการทรงตัว (loss of righting reflex = LORR*) และ เวลาที่มี righting reflex กลับคืนมา (regaining the righting reflex)
5. บันทึกการหายใจทุกช่วง 15 นาที

หมายเหตุ : * LORR = การเสียการทรงตัว (loss of righting reflex) ทดสอบโดย ภายหลังฉีดยา เริ่มจับเวลา จากนั้นจับหนูให้อนอนหงายท้อง (หลังสัมผัสพื้น) โดยปกติหนูจะพลิกตัวขึ้นมาเองได้ ในเวลาอันรวดเร็ว แต่ถ้าหนูไม่สามารถพลิกตัวได้ภายในเวลา 10 วินาที แสดงว่าหนูเริ่ม loss of righting reflex แล้ว

Onset = เวลาที่เริ่มฉีดยาจนถึง LORR

Duration of action = เวลาที่เกิด LORR จนถึงเวลาที่ regaining the righting reflex

การตอบสนองของ benzodiazepines and antiepileptic drugs

ยา	Dose ยา mg/kg	น้ำหนัก หนู (กรัม)	เวลาที่เริ่มเสียการทรงตัว และกลับคืนมา(นาที)		อัตราการหายใจต่อนาที					หมายเหตุ
			onset	duration	0	15	30	45	60	
phenytoin		1=								
		2=								
ค่าเฉลี่ยทั้งห้อง										
diazepam (Valium [®])		1=								
		2=								
ค่าเฉลี่ยทั้งห้อง										

คำถาม

- ยาทั้ง 2 ตัวที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีความเร็วในการออกฤทธิ์ และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์แตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร? จงสรุปผลจากการทดลองนี้ และถ้าเพิ่มยา midazolam (Dormicum[®], Midazol[®]) inj เป็นตัวที่ 3 ด้วย
จงเปรียบเทียบยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย
- ยาทั้ง 2 ตัวที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีผลต่ออัตราการหายใจของหนูหรือไม่ อย่างไร? และถ้าเพิ่มยา midazolam (Dormicum[®], Midazol[®]) inj เป็นตัวที่ 3 ด้วยจงเปรียบเทียบยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย
- ยา phenytoin จัดเป็นยากลุ่มไหน นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอย่างไรบ้าง?
- ยา diazepam และ midazolam จัดเป็นยากลุ่มไหน นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอย่างไรบ้าง?

การทดลองตอนที่ 2 ความเร็วในการออกฤทธิ์ และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์ของยาระงับความรู้สึกพวก

Intravenous anesthetic drugs

(Onset and duration of action of intravenous anesthetic drugs)

สัตว์ทดลอง

หนูเมาส์ (mouse) กลุ่มละ 2 ตัว

วิธีทำ

- แบ่งหนูเป็น 3 กลุ่มๆละ 2 ตัว ซึ่งน้ำหนักทุกตัว สังเกตการหายใจ และการทรงตัวในภาวะปกติ

2. หนูกลุ่มที่ 1 ฉีดยา propofol inj (1% = 1g/100ml = 10mg/ml) ในขนาดประมาณ 150-200 mg/kg (นศพ.กลุ่ม 1 = 150 mg/kg, นศพ.กลุ่ม 2 = 175 mg/kg , นศพ.กลุ่ม 3 = 200 mg/kg) เข้าช่องท้อง (I.P.)
3. หนูกลุ่มที่ 2 ฉีดยา thiopental (1g/vial ละลาย sterile water for injection 10 ml จะ ได้ 100mg/ml) ในขนาด 60-80 mg/kg (นศพ.กลุ่ม 2 = 60 mg/kg, นศพ.กลุ่ม 4 = 70 mg/kg, นศพ.กลุ่ม 6 = 80 mg/kg) เข้าช่องท้อง (I.P.)
4. หนูกลุ่มที่ 3 (นศพ.ทุกกลุ่ม กลุ่ม 1-6 กลุ่มละ 2 ตัว) ฉีดยา diazepam (Valium®) inj ในขนาด 10 mg/kg เข้าช่องท้อง (I.P.) ทิ้งให้ยาออกฤทธิ์ประมาณ 5 นาที ต่อจากนั้นฉีด thiopental sodium inj ในขนาด 40 mg/kg เข้าช่องท้อง (I.P.)
5. บันทึกเวลาที่เริ่มหลับ (sleep) (ภายหลังเสียการทรงตัว เป็นเวลาตั้งแต่ 5 นาทีขึ้นไป) และ เวลาที่เริ่มตื่น (awake) (มี LORR เป็นเวลาน้อยกว่า 5 นาที) บันทึก ช่วงเวลา onset of sleep และ duration of sleep
7. บันทึกการหายใจทุกช่วง 15 นาที

การตอบสนองของ intravenous anesthetic drugs

ยา	Dose ยา mg/kg	น้ำหนัก หนู (กรัม)	เวลาที่เริ่ม sleep และ duration of sleep (นาที)		อัตราการหายใจต่อนาที					หมายเหตุ	
			onset	duration	0	15	30	45	60		
propofol ค่าเฉลี่ย 2 ตัว		1=									
		2=									
thiopental ค่าเฉลี่ย 2 ตัว		1=									
		2=									
thiopental + diazepam ค่าเฉลี่ยทั้งห้อง		1=									
		2=									

คำถาม

1. ยาทั้ง 2 ตัวแรกที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีความเร็วในการออกฤทธิ์ และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์แตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร? จงสรุปผลจากการทดลองนี้ และถ้าเพิ่มยา ketamine inj เป็นตัวที่ 3 ด้วย จงเปรียบเทียบกับยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย

2. ยาทั้ง 2 ตัวแรกที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีผลต่ออัตราการหายใจของหนูหรือไม่ อย่างไร? และถ้าเพิ่มยา ketamine inj เป็นตัวที่ 3 ด้วยจงเปรียบเทียบกับยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย
3. ท่านคิดว่า diazepam inj และ thiopental inj เสริมฤทธิ์ กันหรือไม่? เพราะเหตุใด?
4. ยาทั้งสามตัว (propofol, thiopental, ketamine) มีอาการข้างเคียงอย่างไรบ้าง และนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอย่างไรบ้าง?

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2011) Basic & Clinical Pharmacology, 12nd Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2010). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 12nd Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2011) Pharmacology 7th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2009) Pharmacology 4th Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of Pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์นัล
7. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2544). เภสัชวิทยา ปฏิบัติการกรุงเทพ : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ

รายงานผลการทดลอง

บทปฏิบัติการที่ 5 เกล็ดวิชาของยานอนหลับ ยากันชักและยาระงับความรู้สึก

1. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
2. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
3. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
4. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....

การทดลองเรื่อง การตอบสนองของ benzodiazepines and antiepileptic drugs

ยา	Dose ยา mg/kg	น้ำหนัก หนู (กรัม)	เวลาที่เริ่มเสียการทรงตัว และกลับคืนมา(นาที)		อัตราการหายใจต่อนาที					หมายเหตุ
			onset	duration	0	15	30	45	60	
phenytoin ค่าเฉลี่ยทั้งห้อง	1=									
	2=									
diazepam (Valium [®]) ค่าเฉลี่ยทั้งห้อง	1=									
	2=									

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....
.....

ตอบคำถาม

1. ยาทั้ง 2 ตัวที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีความเร็วในการออกฤทธิ์ และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์แตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร? จงสรุปผลจากการทดลองนี้ และถ้าเพิ่มยา midazolam (Dormicum[®], Midazol[®]) inj เป็นตัวที่ 3 ด้วย จงเปรียบเทียบกับยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย

ตอบ

2. ยาทั้ง 2 ตัวที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีผลต่ออัตราการหายใจของหนูหรือไม่ อย่างไร? และถ้าเพิ่มยา midazolam inj เป็นตัวที่ 3 ด้วยจงเปรียบเทียบกับยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย

ตอบ

3. ยา phenytoin จัดเป็นยากลุ่มไหน นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอย่างไรบ้าง?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

4. ยา diazepam และ midazolam จัดเป็นยากลุ่มไหน นำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอย่างไรบ้าง?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ตอบคำถาม

1. ยาทั้ง 2 ตัวแรกที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีความเร็วในการออกฤทธิ์ และช่วงเวลาที่ยาออกฤทธิ์แตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร? จงสรุปผลจากการทดลองนี้ และถ้าเพิ่มยา ketamine inj เป็นตัวที่ 3 ด้วย จงเปรียบเทียบกับยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. ยาทั้ง 2 ตัวแรกที่ท่านได้ทำการทดลองไปนั้น มีผลต่ออัตราการหายใจของหนูหรือไม่ อย่างไร? และถ้าเพิ่มยา ketamine inj เป็นตัวที่ 3 ด้วยจงเปรียบเทียบกับยาทั้งสองตัวดังกล่าวด้วย

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3. ท่านคิดว่า diazepam และ thiopental เสริมฤทธิ์ กันหรือไม่? เพราะเหตุใด?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

4. ยาทั้งสามตัว (propofol, thiopental, ketamine) มีอาการข้างเคียงอย่างไรบ้าง และนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิกอย่างไรบ้าง?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ปฏิบัติการที่ 6 การทดสอบยาที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาทและการทดสอบฤทธิ์ระงับปวดของยาในสัตว์ทดลอง (Animal models in Psychopharmacology and screening for analgesics in laboratory animals)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

6.1 การทดสอบยาที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาท (Animal models in Psychopharmacology)

การศึกษาฤทธิ์ยาต่อภาวะจิตและพฤติกรรม ที่นำมาใช้ประโยชน์ในการรักษา mood disorder anxiety และ psychoses นั้นจำเป็นต้องอาศัยการทดลองนำร่องในสัตว์ ทั้งนี้โดยศึกษาถึงผลในระดับสมองที่มีต่อระบบประสาท พฤติกรรม ความตื่นตัว ความชอบ หรือความไม่ชอบ เพื่อช่วยให้เข้าใจพื้นฐานความผิดปกติของจิตประสาทที่พบในคน การสร้างแบบจำลองโรคในสัตว์ทดลองจึงมีประโยชน์อย่างมาก ในการหายาหรือวิธีการรักษาโรคทางจิต

ปฏิบัติการนี้เป็นการใช้ animal models ทางพฤติกรรม เพื่อศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยารักษา schizophrenia, depression และ anxiety รวมทั้งการศึกษาอาการข้างเคียงสำคัญ เช่น อาการข้างเคียงต่อระบบการเคลื่อนไหว anticholinergic side effect และ การติดยา เป็นต้น

6.1.1 Animal models of Schizophrenia

การทดสอบหายารักษา Schizophrenia ในสัตว์ทดลองมีการใช้กันอยู่หลาย เช่น ให้ amphetamine เพื่อเพิ่มการหลั่ง dopamine หรือให้ apomorphine กระตุ้น dopaminergic receptor ทั้งนี้เพื่อให้มีการเหนี่ยวนำพฤติกรรมบางอย่างให้มีมากผิดปกติ ยาที่สามารถยับยั้งพฤติกรรมที่เหนี่ยวนำเหล่านี้ได้ก็น่าจะมีฤทธิ์เป็น antipsychotic drug ได้ โมเดลสัตว์ทดลองบางอย่างก็อาศัยอาการผิดปกติบางอย่างที่พบในผู้ป่วยเป็นหลัก เช่น การพบว่าคนไข้ตื่นตระหนกง่าย เนื่องจากมี auditory-vestibular system ไวตัวมากกว่าปกติ จึงได้มีการใช้โมเดล Pre-pulse inhibition ในสัตว์ทดลอง โดยใช้ยาในระบบนี้ในสัตว์ทดลองและหายาที่ลดการตื่นตระหนกที่เกิดขึ้น

ปฏิบัติการครั้งนี้ได้เลือกบางโมเดลมาแสดงให้นักศึกษาเรียนรู้ โดยให้นักศึกษาเรียนรู้จากผลการทดลอง ที่ให้ไว้ในปฏิบัติการ 6.1.1.1 Rat paw test

ปฏิบัติการที่ 6.1.1.1 Rat paw test

โมเดลนี้ จับเวลาการดึงขากลับของสัตว์ทดลอง พบว่า antipsychotic drugs จะชะลอการดึงกลับ (delayed retraction time) โดยมีความแตกต่างระหว่าง typical และ atypical antipsychotic drug ในโมเดล ดังข้อมูลในตาราง

Agents	EDmin. (mg/kg)		Ratio FRT/HRT
	FRT	HRT	
Haloperidol	0.25	0.25	1
Quetiapine	100	25	4
Risperidone	5	0.5	10
Clozapine	> 100	10	> 10
Sertindole	18	1.0	18
Olanzapine	10	0.5	20

Cool *et al.* 1995; Ellenbroek *et al.* 1996

Hindlimb retraction time (HRT)

Forelimb retraction time (FRT)

EDmin. = minimum effective dose

ผลที่ต้องอภิปราย

1. เปรียบเทียบผลเหมือนหรือผลแตกต่างระหว่างยาต่างๆ จากข้อมูลในตาราง
2. ยาในกลุ่ม antimuscarinic agents เช่น trihexyphenidyl จะมีผลต่อ FRT และ HRT หรือไม่อย่างไร

6.2 การทดสอบฤทธิ์ระงับปวดของยาในสัตว์ทดลอง

(Screening for analgesics in Laboratory animals)

การประเมินฤทธิ์ระงับปวดของยาหรือสารเคมีโดยใช้การทดสอบในสัตว์ทดลองนั้นสามารถทำได้หลายวิธีโดยใช้ตัวกระตุ้น (stimulus) ต่างๆกันในการกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด เช่น ใช้สารเคมี (chemical test) ใช้ไฟฟ้ากระตุ้น (electrical test) ใช้แรงกด (mechanical test) และใช้ความร้อน (thermal test)

6.2.1 Chemical test

เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้กันมานาน เริ่มจากการใช้เท้ากบจุ่มลงในสารระคายเคือง เช่น กรดเจ็องจาง (Frog-foot immersion test) ซึ่งหากยานั้นมีฤทธิ์ระงับปวด กบจะสามารถแช่เท้าอยู่ในกรดได้นานกว่าเมื่อก่อนได้รับยา ในปัจจุบันใช้การฉีดสารระคายเคืองในหนูถีบจักร หนูขาว และหนูตะเภาแทน สารระคายเคืองที่ใช้ได้แก่ phenylquinone ซึ่งเป็นวิธีของ

Siegmund และคณะ (1957) โดยฉีดสาร phenylquinone เข้าบริเวณช่องท้อง จะทำให้เกิดอาการ *Writhing* คือกล้ามเนื้อท้องหดตัวอย่างแรง หลังแอ่น ตัวบิดเล็กน้อย พร้อมกับเหยียดขาหลังออกไป ยาหรือสารใดมีฤทธิ์ระงับปวดก็จะสามารถยับยั้งการเกิดหรือลดจำนวนการเกิดอาการ *Writhing* นี้ได้ สารระคายเคืองอีกชนิดหนึ่งที่นิยมใช้คือกรดอะซิติลเจ็องง โดยการฉีดเข้าช่องท้องของสัตว์ทดลองและทำให้เกิดอาการ *Writhing* ได้เช่นเดียวกัน จึงนิยมเรียกการทดลองนี้ว่า *Writing test*

6.2.2 Electrical test

Machs และคณะ (1940) ได้ทดลองใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นที่ scrotum ของหนูขาว Reinhard และ deBeer ใช้ไฟฟ้ากระตุ้นที่หางหนูทุกๆวินาทีจนกระทั่งหนูร้องจ๊ิกๆ นอกจากนี้วิธีที่นิยมใช้คือ ใช้ไฟฟ้ากระตุ้น tooth pulp ของสัตว์ทดลอง ซึ่งเป็นวิธีของ Koll และ Reffert (1938) โดยวัด threshold ต่อการกระตุ้นของไฟฟ้า

ในปัจจุบันได้นำวิธีการศึกษาพฤติกรรมของสัตว์ทดลองมาดัดแปลงเพื่อใช้ทดสอบฤทธิ์ระงับปวดของยาด้วย เช่น การฝึกหัดให้สัตว์ทดลองเหยียบคานซึ่งจะทำให้ความแรงไฟฟ้าที่ shock ที่พื้นกรงลดลงหากสัตว์ทดลองไม่เหยียบคาน ความแรงของไฟฟ้าจะเพิ่มขึ้นและแปลผลโดยดูว่าหากสัตว์ทดลองสามารถทนต่อความแรงของไฟฟ้าได้มากกว่ากลุ่มควบคุม แสดงว่ายาหรือสารที่ได้รับอาจมีฤทธิ์ระงับปวด

6.2.3 Mechanical test

อาจทำได้ง่ายๆ โดยใช้คีม (forcep) หนีบที่หางหนู ซึ่งวิธีที่นิยมใช้กันมากคือวิธีของ Randoll และ Selitto (1957) ทำได้โดยใช้แรงกดลงบนเท้าของหนูและจะเพิ่มแรงดันขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งหนูชักเท้าหนี หากยามีฤทธิ์ระงับปวด หนูจะทนต่อแรงดันบนเท้าได้มากกว่าก่อนได้รับยา ซึ่งแรงดันนี้มีเครื่องมือประดิษฐ์ที่สามารถวัดค่าเป็นตัวเลขได้

6.2.4 Thermal test

การใช้ความร้อนเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด จัดได้ว่าเป็นวิธีที่ใช้กันมากในห้องทดลอง ตัวอย่างเช่น Hot plate method ของ Woolfe และ MacDonald (1994) หากสัตว์ทดลองยืนอยู่บน hot plate ได้นานกว่าเมื่อก่อนได้รับยาก็แสดงว่ายานั้นอาจมีฤทธิ์ระงับปวด D'Amour และ Smith (1941) ได้ทดสอบหาฤทธิ์ระงับปวดโดยใช้ความร้อนจากแสงของหลอดไฟฟ้ามาระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวดที่บริเวณหางของหนู ในปัจจุบันได้ดัดแปลงโดยใช้เลนส์นูน (biconvex) รวมแสงให้มา focus ที่หางหนู จับเวลาที่หนู

สามารถทนต่อความร้อนจากแสงได้โดยไม่สะบัดหางหนี (tail flick) หากเมื่อได้รับยาแล้วหนูสามารถทนได้นานขึ้น ยานี้ก็อาจจะมีฤทธิ์ระงับปวด นอกจากนี้อาจใช้วิธีเอาหางหนูจุ่มลงในน้ำร้อน และจับเวลาที่หนูทนความร้อนโดยไม่สะบัดหางหนี เช่นเดียวกัน

วัตถุประสงค์ของการทดลองเรื่อง การทดสอบฤทธิ์ระงับปวดของยาในสัตว์ทดลอง

เพื่อให้ทราบถึงวิธีการทดสอบหาฤทธิ์ระงับปวดของยาหรือสารเคมีใดๆ อย่างคร่าวๆ โดยวิธี Writhing test ส่วนวิธีการอื่นๆสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากบทความจากวารสารการวิจัย

6.2.1.2 การทดลอง Writhing test

สัตว์ทดลองและอุปกรณ์

1. หนูเมาส์ (mouse) จำนวน 10 ตัว แบ่งเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 2 ตัว
2. 1% acetic acid
3. ยาที่ทดสอบ:
 - 0.9% Sodium Chloride (0.9% NaCl, 0.9% NSS)
 - Diclofenac sodium inj (25 mg/ml or 75 mg/3ml)
 - Dexamethasone inj 4mg/ml in 1 ml
 - Triamcinolone inj (10 mg/ml or 40 mg/ml) in 1 ml
 - Methylprednisolone sodium succinate inj 40 mg/ml (Solu-Medrol[®])

วิธีทดลอง

1. ชั่งน้ำหนักหนู คำนวณปริมาณยาที่ต้องฉีดเข้า intraperitoneal (I.P.) โดยยาแต่ละขนาน จะฉีดหนู mouse จำนวน 2 ตัว ในขนาดดังต่อไปนี้
ขนานที่ 1 (นศพ.กลุ่มที่ 1-6) 0.9% Normal saline (NSS) 0.05ml/10g body weight
ขนานที่ 2 (นศพ.กลุ่มที่ 1,3,5) Diclofenac sodium inj 100 mg/kg body weight
ขนานที่ 3 (นศพ.กลุ่มที่ 1,3,5) Dexamethasone inj 100 mg/kg body weight
ขนานที่ 4 (นศพ.กลุ่มที่ 2,4,6) Triamcinolone inj 50 mg/kg body weight
ขนานที่ 5 (นศพ.กลุ่มที่ 2,4,6) Methylprednisolone sodium succinate inj 20 mg/kg body weight
2. 20 นาทีหลังจากที่ฉีดยาที่จะทดสอบแล้ว ให้ฉีด 1% acetic acid เข้า intraperitoneal (I.P.) ในขนาด 10ml/kg (100 mg/kg)
3. หลังจากฉีด 1% acetic acid ให้นับจำนวน Writhing response ที่เกิดขึ้นทุกๆ 10 นาที โดยบันทึกเป็นเวลา 5 นาที ได้แก่เวลาที่ 5-10, 15-20, 25-30, 35-40 และ 45-50

4. หาค่าเฉลี่ยของจำนวน Writhing response (ต่อ 5 นาที) ของหนูในกลุ่มเดียวกันในแต่ละช่วงเวลา (ในกลุ่มเรา 2 ตัวและค่าเฉลี่ยของหนูทุกตัวในกลุ่มนั้นทั้งห้อง) ของยาชนิดต่างๆ บันทึกในตาราง และนำไป plot graph ระหว่างจำนวน Writhing response กับเวลา (มีกราฟ 2 แผ่น ได้แก่ mean ของกลุ่มเรา 1 แผ่น และ mean ของทั้งห้อง อีก 1 แผ่น)

Writhing response

Drugs	จำนวน Writhing response ในช่วงเวลา 5 นาที					
	หนูตัวที่	5-10 (min)	15-20 (min)	25-30 (min)	35-40 (min)	45-50 (min)
0.9% Normal saline (NSS) 0.05ml/10g	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Diclofenac sodium inj100mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Dexamethasone inj 100 mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Triamcinolone inj 50 mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Methylprednisolone sodium succinate inj 20 mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					

ตอบคำถาม

1. ยาหรือสารใดมีฤทธิ์ระงับปวดได้ดีที่สุด?

- ยาทั้ง 4 ชนิดข้างต้น จัดอยู่ในยากลุ่มไหน แต่ละตัวมีประโยชน์ทางคลินิกอย่างไร (โดยสรุป)?
- จงเรียงลำดับ (หรือจัดกลุ่ม) anti-inflammatory potency และจัดกลุ่ม duration of action ว่าเป็น Short, intermediate หรือ long ของยาทั้ง 4 ชนิดข้างต้น?

เอกสารอ้างอิง

- Katzung BG (2011) Basic & Clinical Pharmacology, 12nd Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
 - Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2010). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 12nd Edition, USA : McGraw-Hill.
 - Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2011) Pharmacology 7th Edition, London : Churchill Livingstone.
 - Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2009) Pharmacology 4th Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
 - Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of Pharmacology. Philadelphia: Saunders .
 - จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์นัล
 - จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2544). เภสัชวิทยา ปฏิบัติการกรุงเทพ : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ
-

รายงานผลการทดลอง

ปฏิบัติการที่ 6 การทดสอบยาที่มีฤทธิ์ต่อจิตประสาทและการทดสอบฤทธิ์ระงับปวดของยาในสัตว์ทดลอง

1. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
2. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
3. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....
4. ชื่อ-สกุล นศพ..... รหัสประจำตัว.....กลุ่มที่.....

การทดลองเรื่อง **Writhing response**

Drugs	จำนวน Writhing response ในช่วงเวลา 5 นาที					
		5-10 (min)	15-20 (min)	25-30 (min)	35-40 (min)	45-50 (min)
0.9% Normal saline (NSS) 0.05ml/10g	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Diclofenac sodium inj100mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Dexamethasone inj 100 mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Triamcinolone inj 50 mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					
Methylprednisolone sodium succinate inj 20 mg/kg	1					
	2					
	Mean (กลุ่ม)					
	Mean (ห้อง)					

ตอบคำถาม

1. ยาหรือสารใดมีฤทธิ์ระงับปวดได้ดีที่สุด?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2. ยาทั้ง 4 ชนิดข้างต้น จัดอยู่ในยากุ่มไหน แต่ละตัวมีประโยชน์ทางคลินิกอย่างไร (โดยสรุป)?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

3. จงเรียงลำดับ (หรือจัดกลุ่ม) anti-inflammatory potency และจัดกลุ่ม duration of action
ว่าเป็น Short, intermediate หรือ long ของยาทั้ง 4 ชนิดข้างต้น?

ตอบ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ปฏิบัติการที่ 7 Case study

ผศ.ภก.ดร. เกரியงค์ศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

Case 7.1

วัตถุประสงค์

เมื่อสิ้นสุดการเรียนการสอน นักศึกษาสามารถ

- 1) อธิบายความสัมพันธ์ของ อายุ อาหาร พันธุกรรม เชื้อชาติ กับการเกิด prostate cancer ตลอดจนอุบัติการณ์ การเกิดในประเทศไทยและต่างประเทศ
- 2) อธิบายการตรวจค่า PSA ในเลือดว่า ความสัมพันธ์ ค่า PSA คืออะไร แบ่งเป็นกี่ประเภท อะไรบ้างมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด prostate Caหรือไม่? ที่ระดับค่าเท่าไร? อย่างไร?
- 3) อธิบายการตรวจหา prostate cancer โดยวิธีต่างๆ เช่น DRE, TRUS, Biopsy, MRI ทำเพื่ออะไร มีประโยชน์อย่างไร มีความจำเป็นในการทำมากน้อยแค่ไหน และการแปล ผลการตรวจแต่ละวิธี
- 4) อธิบายตำแหน่ง ขนาด หน้าที่ของ prostate cancer สาเหตุและกลไกการเกิด อาการที่พบ การแบ่งระยะ เป็นต้น
- 5) อธิบายวิธีการรักษา prostate cancer แต่ละวิธีมีกี่แบบ มีผลดี ผลเสีย และข้อควรพิจารณาอย่างไรบ้าง? เช่น surgery รังสีรักษา รังสีรักษา การรักษาแบบอื่นๆ

โจทย์ปัญหา

“ภัยเงียบของชายวัยทอง”

ประวัติ : พันเอกอานนท์ อายุ 73 ปี น้ำหนัก 78 Kg สูง 170 cm อาชีพนายทหารเกษียณอายุราชการแล้ว ไม่สูบบุหรี่ ชอบดื่มเบียร์เป็นประจำทุกวัน ชอบทานอาหารประเภทเนื้อที่ติดไขมัน นานๆ จะทานผักและผลไม้สักครั้ง โดยปกติออกกำลังกายโดยการวิ่งเกือบทุกวัน ได้มาทำการตรวจสุขภาพประจำปีที่โรงพยาบาลค่ายสุรนารี แพทย์ได้ทำการตรวจเลือดและเช็คค่า PSA พบว่า ค่า PSA = 37.01 ng/ml แพทย์จึงได้ทำการตรวจร่างกายทางทวารหนัก (DRE) เบื้องต้นพบว่า คลำพบ hard consistency of prostate gland แพทย์จึงได้ส่งพันเอกทองแดงไปพบแพทย์เฉพาะทางศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะ ที่โรงพยาบาลศิริราช แพทย์ที่ศิริราชได้ซักประวัติและตรวจร่างกายพบว่า BP 140/90, pulse = 80 มีอาการ lower urinary tract symptom (LUTS) ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะลำบากต้องเบ่ง ผู้ป่วยมีปริมาณน้ำอสุจิน้อยกว่าปกติมากมาเป็นเวลาประมาณ 2 ปีแล้ว แพทย์จึงได้ทำการตรวจเลือด, Digital rectal examination (DRE), Transrectal Ultrasonography (TRUS), Transrectal prostate biopsy (Biopsy), MRI ผลการตรวจเป็นดังนี้

Blood test : ALP = 57 U/L , AFP = 3.86 ng/ml, PSA = 40.14 ng/ml, SGOT = 36 U/L,
 SGPT = 35 U/L, Uric acid = 5.6 mg%(mg/dL), Cholesterol = 211 mg%,
 HDL-Cholesterol = 61 mg%, LDL-Cholesterol = 138 mg%, Triglyceride = 256 mg%

DRE : enlarged prostate gland, hard consistency nodules

TRUS and Biopsy : prostate gland ; right and left sides, core biopsy 6 and 6 scores,
 respectively :

- adrenocarcinoma, Gleason score 9 (4+5), involving 5 scores of the right side and all scores of the left side.
- presence of perineural and seminal vesicles invasion present.
- No angiolymphatic invasion present

MRI : - Focal low signal intensity at mid peripheral zone of prostate gland with extracapsular extension at superior aspect

- no detectable pelvic lymph node metastasis
- post biopsy hemorrhage at bilateral side of peripheral zone of prostate gland
- high signal intensity at left seminal vesicle
- prostate utricle cyst

การศึกษาและอภิปราย Case (อภิปรายกลุ่มละ 1 problem)

Problem recognition	Cue/reasoning/ discussion	Learning objective
1)อายุ 73 ปี ไม่สูบบุหรี่ ชอบดื่มเบียร์เป็นประจำทุกวัน ชอบทานอาหารประเภทเนื้อที่ติดไขมัน นานๆจะทานผักและผลไม้สักครั้ง โดยปกติออกกำลังกายโดยการวิ่งเกือบทุกวัน	-อายุ เกี่ยวข้องกับ prostate cancer หรือไม่? -อาหาร เกี่ยวข้องกับการเกิด prostate cancer หรือไม่? -การออกกำลังกายมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด cancer อย่างไร? -สาเหตุการเกิด prostate cancer? -อุบัติการณ์เกิด prostate Ca ในไทยและประเทศอื่นๆ	-อธิบาย ความสัมพันธ์ อายุ เกี่ยวข้องกับ prostate cancer หรือไม่? -อธิบาย ความสัมพันธ์ อาหาร เกี่ยวข้องกับการเกิด prostate cancer หรือไม่? เช่นอาหารที่เป็นสาเหตุหรืออาหารที่ป้องกัน -อธิบาย ความสัมพันธ์ การออกกำลังกายมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด cancer อย่างไร? -อธิบาย สาเหตุการเกิด prostate cancer? เช่น อายุ พันธุกรรม อาหาร ect. -อธิบาย อุบัติการณ์เกิด prostate Ca ในไทยและประเทศอื่นๆ

Problem recognition	Cue/reasoning/ discussion	Learning objective
2)แพทย์ได้ทำการตรวจ PSA เมื่อมาตรวจสุขภาพประจำปี ได้ค่า PSA=37.01 ng/ml และตรวจที่ศิริราชได้ค่า PSA=40.14 ng/ml	-การตรวจสุขภาพประจำปีของชาย ควรตรวจ PSA ด้วยหรือไม่? อายุ? ความถี่? -ค่า PSA คืออะไร มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด prostate Ca หรือไม่? อย่างไร?	-อธิบาย การตรวจสุขภาพประจำปีของชาย ควรตรวจ PSA ด้วยหรือไม่? อายุ? ความถี่? -อธิบาย ความสัมพันธ์ ค่า PSA คืออะไร แบ่งเป็นกี่ประเภท อะไรบ้างมีความเกี่ยวข้องกับการเกิด prostate Ca หรือไม่? ที่ระดับค่าเท่าไร? อย่างไร?
3)แพทย์ที่ศิริราช ตรวจพบ enlarge prostate gland, hard consistency nodules, seminal vesicle hyperplasia	-ตำแหน่งและขนาด หน้าที่ของ prostate gland -enlarge prostate gland, hard consistency nodules, บ่งชี้ถึงโรคอะไรบ้าง? -ตำแหน่งและขนาด หน้าที่ของ seminal vesicle -seminal vesicle hyperplasia บ่งชี้ถึงโรคอะไรบ้าง?	-อธิบาย ตำแหน่งและขนาด หน้าที่ของ prostate gland - อธิบาย enlarge prostate gland, hard consistency nodules, บ่งชี้ถึงโรคอะไรบ้าง? -อธิบาย ตำแหน่งและขนาด หน้าที่ของ seminal vesicle -อธิบาย seminal vesicle hyperplasia บ่งชี้ถึงโรคอะไรบ้าง?
4) แพทย์ที่ศิริราชพบว่าผู้ป่วยมีอาการ lower urinary tract symptom (LUTS) ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะลำบากต้องเบ่ง ผู้ป่วยมีปริมาณน้ำอสุจิน้อยกว่าปกติมากมาเป็นเวลาประมาณ 2 ปีแล้ว	- LUTS คืออะไร? ได้แก่อะไรบ้าง? -อาการปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะลำบากต้องเบ่ง น่าจะมาจากสาเหตุใดได้บ้าง? -น้ำอสุจิน้อยกว่าปกติมาก น่าจะมาจากสาเหตุใดได้บ้าง?	- อธิบาย LUTS คืออะไร? ได้แก่อะไรบ้าง? มีอาการอะไรบ้าง? -อธิบาย อาการปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะลำบากต้องเบ่ง น่าจะมาจากสาเหตุใดได้บ้าง? -อธิบาย ส่วนประกอบของน้ำอสุจิ แหล่งผลิตที่ใดบ้าง การมีน้ำอสุจิน้อยกว่าปกติมาก น่าจะมาจากสาเหตุใดได้บ้าง?

Problem recognition	Cue/reasoning/ discussion	Learning objective
5) การตรวจ TRUS and Biopsy พบ -core biopsy 6-right and 6-left scores, -adrenocarcinoma, -Gleason score 9 (4+5), -perineural and seminal vesicles invasion present. -No angiolymphatic invasion present	-TRUS คืออะไร ทำเพื่ออะไร? -การทำ biopsy ของ prostate gland ทำอย่างไร มีเกณฑ์การเลือกชิ้นเนื้อมาตรวจอย่างไร? -adrenocarcinoma คืออะไร? -Gleason score คืออะไร? บอกอะไรเราบ้าง? -perineural and seminal vesicles invasion คืออะไร? บอกอะไรเราบ้าง? -angiolymphatic invasion คืออะไร? บอกอะไรเราบ้าง?	-อธิบาย TRUS คืออะไร ทำเพื่ออะไร? -อธิบาย การทำ biopsy ของ prostate gland ทำอย่างไร มีเกณฑ์การเลือกชิ้นเนื้อมาตรวจอย่างไร? -อธิบาย adrenocarcinoma คืออะไร? -อธิบาย Gleason score คืออะไร? บอกอะไรเราบ้าง? -อธิบาย perineural and seminal vesicles invasion คืออะไร? บอกอะไรเราบ้าง? -อธิบาย angiolymphatic invasion คืออะไร? บอกอะไรเราบ้าง?
6) การตรวจ MRI พบ -low signal intensity at mid peripheral zone with extracapsular extension at superior aspect -no detectable pelvic lymph node metastasis -high signal intensity on T1W and T2W left seminal vesicle -prostate utricle cyst	-MRI คืออะไร ทำเพื่ออะไร? -low signal intensity at mid peripheral zone with extracapsular extension at superior aspect คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง? -no detectable pelvic lymph node metastasis คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง? -high signal intensity on T1W and T2W left seminal vesicle คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง? -prostate utricle cyst คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง?	-อธิบาย MRI คืออะไร ทำเพื่ออะไร? -อธิบาย low signal intensity at mid peripheral zone with extracapsular extension at superior aspect คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง? -อธิบาย no detectable pelvic lymph node metastasis คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง? -อธิบาย high signal intensity on T1W and T2W left seminal vesicle คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง? -อธิบาย prostate utricle cyst คืออะไร บอกอะไรเราบ้าง?
7) สรุปผลการวินิจฉัย	-เมื่อประมวลผลการตรวจทั้งหมดแล้ว ผู้ป่วยน่าจะเป็นโรคอะไร? ระยะไหน?	-อธิบาย ประมวลผลการตรวจทั้งหมดแล้ว ผู้ป่วยน่าจะเป็นโรคอะไร? ระยะไหน? เพราะอะไร?
8) การรักษา prostate cancer	-มีการรักษาอย่างไรบ้าง แต่ละวิธีมีผลดี ผลเสีย และข้อควรพิจารณาอย่างไรบ้าง?	-อธิบาย การรักษาแต่ละวิธีมีผลดี ผลเสีย และข้อควรพิจารณาอย่างไรบ้าง?

Case 7.2

A 53-year-old man was admitted into a hospital with fever, a cough that produced purulent sputum, and shortness of breath that had been present for several days.

Two years earlier he had developed Kaposi's sarcoma and was human immunodeficiency virus (HIV) positive. In the interim, therapy with anti-HIV drugs had been discontinued because of his inability to tolerate them. However, the Kaposi's sarcoma was treated with anticancer drugs, including *doxorubicin*. He was being maintained with *cotrimoxazole*, *fluconazole*, and *rifabutin* (a rifamycin antibiotic similar to *rifampin*) and receiving weekly treatments with *filgramstin* (*granulocyte stimulating factor*) and *erythropoietin*. At the time of admission for the cough his helper-induced T-cell (CD4) count was 13/ μ L.

A chest X-ray revealed a cavitory lesion of the right upper lobe. Cultures obtained from bronchoscopic biopsy and broncho-alveolar lavage specimens yielded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) with no evidence of fungal or acid-fast organisms. Treatment with the normal therapeutic dose of *vancomycin*, 1 gram intravenously (IV) every 12 hours, was begun. Because he insisted on receiving his treatment at home, he was discharged with a peripherally-inserted central venous catheter in place. Though his fevers abated initially, he again experienced frequent chills, fever, cough producing white-to-yellow sputum, and progressively disabling weakness 48 hours after the *vancomycin* had been started.

Several days later he was admitted to the hospital, where it was noted that he was alert, fully oriented, and extremely weak. His temperature was 103.6°F, his pulse 130 beats per minute (BPM), his blood pressure (BP) 80/60 mm Hg, and his respirations labored at a rate of 28 per minute. He was extremely cachectic at 6'4" in height and weighing 135 pounds (61 kg). There were purple tumorous plaques covering parts of his body. His chest revealed dullness and coarse crackles throughout the right upper and mid-lung fields, suggesting pneumonia. A chest X-ray confirmed the diagnosis (Figure A.1).

Dark areas in lung are normal and show expected presence of air which has little ability to absorb X-rays.

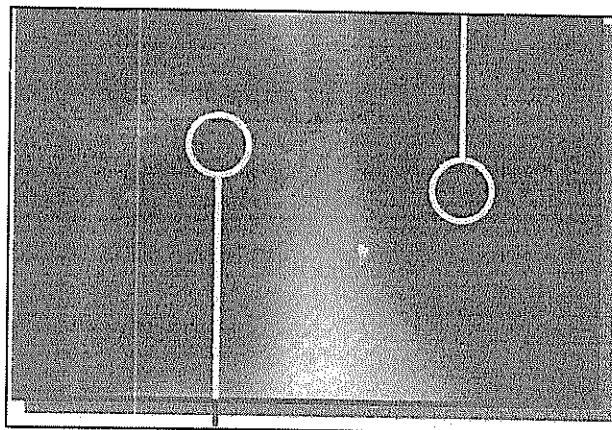


Figure A.1
Chest X-ray of patient.

This lighter area in the lung is abnormal and shows the presence of cells and pus rather than air. This indicates the possible presence of infection.

The patient was profoundly leukopenic with a white blood cell count of 700/ μ L-28% polymorphonuclear leukocytes (PMN's), 53% band forms, 3% metamyelocytes, 11 % lymphocytes, 5% monocytes. [Normally, the total white blood cell count should be between about 4000 and 10,000 per mL.] The serum creatinine was 3.6 mg/dL (indicating significant renal dysfunction, normal creatinine ordinarily should not exceed about 1 mg/dL). A random plasma *vancomycin* level was 48.8 μ g/mL. (Therapeutic range for "peak" level is 18 to 30 μ g/mL.)

Question A.1: Was *vancomycin* the appropriate drug for treating this patient?

Question A.2 : The best explanation for this extremely high plasma level of *vancomycin* is:

- A. The very low CD4-positive lymphocyte count
- B. The excessively high dose of *vancomycin* for this patient's weight
- C. The impaired renal function
- D. The leucopenia
- E. Inhibition of *vancomycin* metabolism by *fluconazole*

The *vancomycin* regimen was suspended, and blood, sputum, and urine cultures were obtained. A gram stain of the patient's sputum revealed many polymorphonuclear leukocytes and many gram-negative rods (Figure A.2).

Urine gram stain showed no organisms. The patient was treated with IV fluids, and, based on the gram stain and other data, *ceftazidime* (one gram IV every 12 hours) was begun. In addition, the *granulocyte colony-stimulating factor* was increased to daily doses in an effort to improve his quantitative leukocyte defenses. The patient's temperature came down and his renal function improved to nearly normal levels over the next 5 days, allowing resumption of regularly scheduled *vancomycin* doses. Cultures of sputum and blood yielded *Pseudomonas aeruginosa*.

Figure A.2
Gram stain of patient's sputum.



Question A.3: Was the selection of *ceftazidime* a rational choice?

Question A.4: Why was the patient not treated concurrently with an aminoglycoside, such as *tobramycin*?

Question A.5: Which one of the following statements are true for *ceftazidime*?

- A. Effective on oral administration.
- B. Excretion depends on the kidney.
- C. Interferes in vitamin K function to cause an anticoagulant effect.
- D. Causes ototoxicity at high serum levels.
- E. *ceftazidime* is administered orally

This case illustrates the importance of considering patient-related information in selecting empiric antimicrobial therapy. Impaired renal function caused him to retain *vancomycin* to very high levels, requiring substantial modification of the dosage (that is, waiting while the drug was very slowly excreted). The renal failure also influenced on the dosage of *ceftazidime* that was initially given. An adult with normal renal function requires 2 grams of *ceftazidime* every 8 hours. The other important patient-related information that guided the antibiotic choice was his profound neutropenia, which led his physicians to suspect *Pseudomonas* on the first day. Had he not been treated with the right drug from the very beginning, the outcome would not have been good.

Case 7.3

A 21-year-old woman was seen in consultation because of intermittent fever of 6 days' duration.

She had been in good health and, at the time of onset of the current complaint, she was in the twelfth week of her first pregnancy. Seven days prior to admission she developed a fever as high as 101 °F, with chills. These symptoms occurred on alternate days, beginning about noon and lasting for several hours. On the days that she didn't have a fever she felt relatively well. The day after the onset of fever and chills she began to feel pain in her left side. Two days later she developed dysuria, but had no urinary urgency or frequency. Because of persistence of the symptoms, she was admitted to the hospital the day before the consultant's visit, for presumed sepsis of urinary tract origin. At that time it was determined that she had gone back to visit her family in India. Her illness began 6 months after she had returned to the United States.

Upon admission, her temperature was 97°F, her pulse 80 BPM, and her BP was 100/65 mm Hg.

Remarkable physical findings were confined to the abdomen, which contained an obviously enlarged uterus. The spleen tip could be felt 3 cm below the left costal margin at the end of deep inspiration (definitely enlarged).

Her hemoglobin level was 10.9 g/dL (moderately anemic), white blood cell count

was 5200/ μ l, (normal), and her platelet count was 103,000/ μ L (the lower limit of normal for platelet count is 140,000/ μ L). Examination of a peripheral blood smear revealed clear evidence of malaria due to *Plasmodium vivax* (Figure A.4).

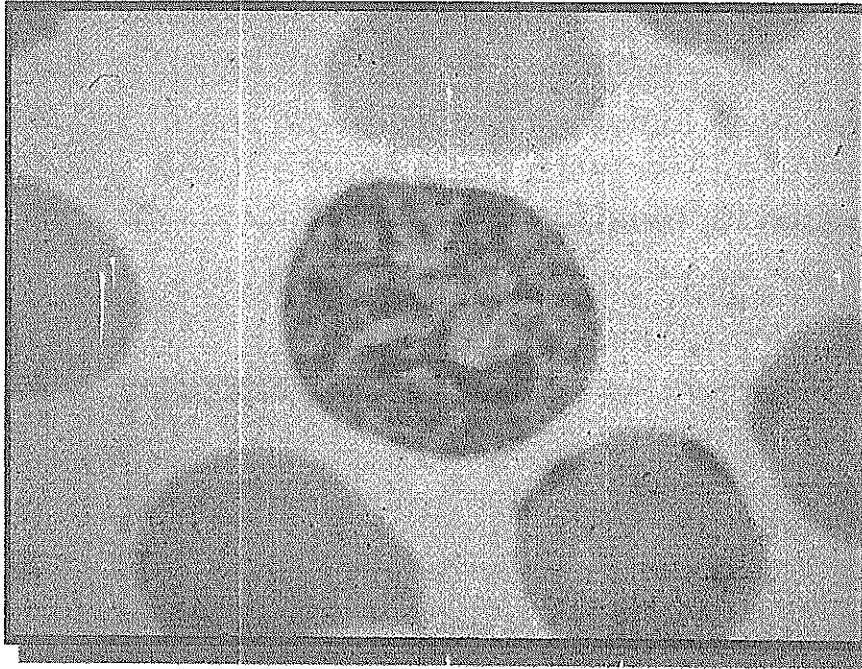


Figure A.4 Peripheral blood smear.

Question A.6: In general, what are the drugs of choice for the treatment of malaria due to *Plasmodium vivax*?

Question A.7: What are the usual toxicities associated with *primaquine*?

The patient was treated with *chloroquine phosphate* (1 gram by mouth, followed by 500 mg 6 hours later and 500 mg once on each of the subsequent 2 days). She was advised to take *chloroquine phosphate* 500 mg orally once weekly for approximately the next six months.

Question A.8: Will *chloroquine phosphate* effect a "radical cure"?

Question A.9: The reason that "radical cure" with *primaquine* was not undertaken for this patient is:

- A. Vivax malaria cannot be eradicated, only suppressed.
- B. chloroquine alone is adequate for the cure of vivax malaria.
- C. Primaquine is contraindicated in pregnancy.
- D. The patient's hemoglobin level was too low to allow use of *primaquine*.
- E. With only 7 days of fever, the malaria was not established enough to require radical cure.

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2011) Basic & Clinical Pharmacology, 12nd Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2010). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 12nd Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2011) Pharmacology 7th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2009) Pharmacology 4th Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of Pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Armstrong EJ. Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE. Tashjian AH.Jr. Armstrong EJ. Galanter JM. Armstrong AW. Arnaout RA. Rose HS. Principle of Pharmacology. Lippincott Williams & wilkins 2005 :357 - 72
8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล
9. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2544). เภสัชวิทยา ปฏิบัติการกรุงเทพ : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาย
