

Short Note

Concepts in Pharmacy

Pharmacology

Pharmaceuticals

Law

Herbal Medicine

Basic Research

ธีระพงษ์ ศรีศิลป์

SHORT NOTE

Concepts in Pharmacy

ผศ.ภก.ธีระพงษ์ ศรีศิลป์

Short Note Concepts in Pharmacy

ผศ.ภก.ธีระพงษ์ ศรีศิลป์

สงวนลิขสิทธิ์ตาม พ.ร.บ. ลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

ห้ามลอกเลียน ตัดแปลง หรือทำซ้ำไม่ว่าส่วนใดส่วนหนึ่งของหนังสือเล่มนี้ เว้นแต่ได้รับ
อนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษร

ISBN (e-book): 978-616-616-704-7

จัดพิมพ์โดย: ผศ.ภก.ธีระพงษ์ ศรีศิลป์

<https://www.facebook.com/shortnotepharmacotherapy>

คำนำ

หนังสือ Short Note Concepts in Pharmacy เล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อรวบรวมความคิดรวบยอดในประเด็นสำคัญทางเภสัชศาสตร์ ได้แก่ เภสัชวิทยา (Pharmacology) เภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutics) สมุนไพร กฎหมาย (Law) และการวิจัยพื้นฐาน (Basic Research) เหมาะสำหรับนิสิตเภสัชศาสตร์ที่ต้องการอ่านสรุปแนวคิดหลังจากที่ได้ศึกษาเรื่องเหล่านี้มาแล้วโดยละเอียด

คุณความดีอันพึงมีของหนังสือเล่มนี้ ขอมอบแด่บิดามารดาและครูอาจารย์ผู้ประสิทธิ์ประสาทวิชาแก่ข้าพเจ้า ตลอดจนผู้ให้คำแนะนำในด้านต่าง ๆ หากผู้อ่านพบข้อผิดพลาดประการใด โปรดให้คำชี้แนะเพื่อการปรับปรุงแก้ไขต่อไป

ธีระพงษ์ ศรีศิลป์

กันยายน 2567

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
เภสัชวิทยา	
หลักการทางเภสัชวิทยา.....	1
เภสัชวิทยาของแต่ละกลุ่มยา.....	6
Autonomic drugs.....	6
Cardiovascular drugs.....	11
Lipid lowering agents.....	24
Central nervous system drugs.....	27
Antiepileptic drugs.....	32
Antiparkinsonian drugs.....	33
Autacoids, eicosanoids and muscle and skeleton drugs.....	35
Antineoplastic agents.....	44
Immunomodulating agents.....	49
Hematopoietic agents.....	51
Drugs for respiratory system.....	52
Drugs for gastrointestinal system.....	55
Drugs use in diabetes mellitus.....	62
Drugs for thyroid diseases.....	66
Sex hormone.....	68
Antimicrobial agents.....	73
Immunization.....	96
เภสัชภัณฑ์	
Liquid dosage forms.....	99
Semi-solid dosage forms.....	102
Solid dosage forms.....	105

สารบัญ

เรื่อง	หน้า
Controlled drug delivery systems.....	110
สมุนไพรทางยา	
สมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ.....	112
สารสำคัญกลุ่ม secondary metabolites.....	115
ประเภทของผลิตภัณฑ์ตามกฎหมาย	
สรุป พรบ. ผลิตภัณฑ์แต่ละประเภท.....	118
งานวิจัยพื้นฐาน	
สรุปรูปแบบการวิจัยและสถิติ.....	127
ระบบยา	
ประเภทบัญชียาหลักแห่งชาติ.....	135
ความคลาดเคลื่อนทางยา.....	136

เภสัชวิทยา (Pharmacology)

หลักการทางเภสัชวิทยา

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายผ่านช่องทางต่าง ๆ เช่น กิน ทา สูดดม ฉีดเข้าผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อ จะถูกดูดซึมจากบริเวณนั้น ๆ เข้าสู่เส้นเลือด กระจายไปทั่วร่างกาย ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งที่เกิดปัญหา เช่น ตำแหน่งที่ปวด แล้วถูกเปลี่ยนแปลง แล้วขับออก กระบวนการที่ร่างกายกระทำต่อยานี้ เรียกว่า เภสัชจลนศาสตร์ มี 4 กระบวนการ (ADME)

1) การดูดซึมยา (Absorption)

- ยาส่วนมากใช้วิธี passive (simple) diffusion ผ่าน cell membrane ในรูปไม่แตกตัว ส่วนน้อยใช้ active transport
- กรดเจอบางตัวทำให้ไม่ค่อยดูดซึม การดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร ขึ้นกับ pH โดยยาที่เป็นกรดอ่อน ถูกดูดซึมได้ดีที่กระเพาะ (บริเวณนั้นเป็นกรดแก่ ทำให้ยาแตกตัวน้อย) ยาที่เป็นเบสอ่อน ถูกดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็ก

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{non-protonated}]}{[\text{protonated}]} \rightarrow \text{กรด } [A] , \text{เบส } [B] \\ [HA] \quad [BH^+]$$

- Bioavailability คือปริมาณยาที่ถูกดูดซึมได้ (ถ้าเป็นยาฉีด IV คือ 100% เข้าหมด) มียากินหลายตัวที่ bioavailability เยอะมาก ๆ

(> 90% ซึ่งสามารถใช้ dose oral = IV ได้) เช่น doxycycline, cotrimoxazole, linezolid, metronidazole, phenytoin, fluconazole

2) การกระจายยา (Distribution)

- ยาเข้ากระแสเลือดแล้วจับกับ plasma protein
 - ยากรด จับกับ alpha1-acid glycoprotein
 - ยาเบส จับกับ albumin
- Volume of distribution = ปริมาตรของ fluid
 ในร่างกายที่ละลายยาให้มีความเข้มข้นเท่ากับ conc. ของยาในเลือด (Vd จึงมีหน่วยเป็นลิตร)
- $$Vd = \frac{\text{Dose}}{\text{Concentration}}$$
- ซึ่ง Conc. ก็คือ มวล/ปริมาตร ก็คือ dose/vd (แต่ dose นั้นเป็น IV dose แล้ว เพราะต้องดูดซึมมาหมดก่อน)

3) การเปลี่ยนแปลงยา (Metabolism)

- ยาส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ
- Phase I = เปลี่ยนแปลงเพื่อให้ได้ metabolites ที่ polar มากขึ้น (ละลายน้ำดีขึ้น) โดยปฏิกิริยา oxidation, reduction, hydrolysis
- Phase II = synthetic reaction (conjugation) เป็นการรวมยาหรือ metabolites เข้ากับสารประกอบในร่างกายด้วยพันธะ covalent เพื่อให้ละลายน้ำดีขึ้น สารนั้นได้แก่ glucuronic acid, sulfate, glutathione, acetate, amino acid

- ระบบ enzyme ที่สำคัญคือ P450 enzyme ใน oxidation และ reduction และ UDP-glucuronyl transferase ใน glucuronidation
- สารประกอบที่มีมวลโมเลกุลสูงจะถูกขับออกมาในน้ำดี แล้วถูก enzyme ของ normal flora ที่ลำไส้ตัด conjugated bond ออก แล้วถูกดูดซึมกลับเข้าทาง GI เรียกกระบวนการนี้ว่า enterohepatic recirculation (เช่น ยาคุมกำเนิด)

4) การขับยาออก (Excretion)

- ยาส่วนใหญ่กำจัดแบบ first-order หรือ linear - คือการจัดเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ conc. ระยะเวลาที่กำจัดยาไปครึ่งหนึ่งเรียก half-life ($T_{1/2}$) ซึ่งร่างกายใช้เวลาขับยาหมด 3-5 $T_{1/2}$
- ยาที่เป็น zero-order หรือ non-linear - จะมี saturation ของ metabolism คือการจัดไม่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ conc. การเพิ่ม dose ยานิดเดียวก็อาจ toxic เช่น phenytoin, theophylline, salicylate, ethanol
- ช่องทางในการขับยา
 - Renal excretion เป็นช่องทางหลัก โดยยาต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้ polar ก่อน
 - Glomerular filtration จะขึ้นกับการจับกับ plasma protein และ GFR
 - Tubular secretion จะใช้ active transport (เช่นพวก organic acid, penicillins)

- Tubular reabsorption

ใช้หลักการทำให้ปัสสาวะเป็นกรดหรือด่าง เพื่อแก้ poisoning

- Biliary and fecal เป็นช่องทางสำหรับยาที่ไม่ถูกดูดซึม หรือไม่ถูกดูดซึมกลับ
- อื่น ๆ เช่นทางเหงื่อ น้ำลาย น้ำตา น้ำนม (น้ำนมมีความเป็นกรดมากกว่าพลาสมา ดังนั้นยาพวกเบส จะอยู่ในน้ำนมมาก)

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

ยาออกฤทธิ์ในร่างกายโดยที่ยาไปจับกับตัวรับ (receptors) แล้วทำให้เกิดผลต่าง ๆ โดยยาส่วนใหญ่จะทำตัวเลียนแบบ endogenous substance หรือสารในร่างกาย ในการกระตุ้นให้เกิดผลต่าง ๆ

- Agonist = ยาจับกับ receptor แล้วให้ผลเหมือน endogenous substance
- Antagonist = ยาจับกับ receptor แล้วทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง
- Partial agonist = ยาจับกับ receptor แล้วให้ผลน้อยกว่า
- Therapeutic index

TI = TD50/ED50 หรือ LD50/ED50

เมื่อ TD50 = toxic dose คือ dose ที่ทำให้สัตว์ในการทดลองจำนวน 50% เกิดพิษ

ED50 = effective dose (dose ที่ได้ผล 50%)

LD50 = lethal dose (dose ที่ทำให้ตาย 50%)

เมื่อ TI แคบมาก แปลว่าอันตรายมากนั่นเอง (เพราะตัวตั้งกับตัวหารใกล้กัน ดังนั้นตัวตั้งควรเยอะมาก ๆ ตัวหารควรน้อยมาก ๆ ถึงจะดี)

- Margin of safety = $TD_{50} - ED_{50}$
- Combine effects
 - Antagonism = ต้านฤทธิ์กัน
 - Non-competitive = ไม่ได้จับกับ receptor เดียวกัน
 - Competitive = จับกับ receptor เดียวกัน
 - Synergism = เสริมฤทธิ์กัน
 - Additive effect คือ $1+1 = 2$
 - Synergistic effect คือ $1+1 > 2$
 - Potentiation คือเสริมฤทธิ์กันทางอ้อม เช่น ยา MAOI กับ amphetamine

อาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions)

อาจแบ่งได้เป็น 2 แบบ

- 1) Type A (augmented ADR) โดยมากเกิดกับทุกคน เป็น dose dependent คาดคะเนได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น hypoglycemia, hypokalemia, anticholinergic effects
- 2) Type B (bizarre ADR) เกิดกับบางคน คาดคะเนไม่ค่อยได้ มักไม่เกี่ยวกับ dose มากนัก และเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน โดยมากมักหมายถึงการแพ้ยา (drug allergy/hypersensitivity)

การแพ้ยา (drug hypersensitivity)

อาจแบ่งได้เป็น 4 แบบ

- 1) Type I = anaphylaxis - เมื่อได้รับยาครั้งแรก B-cell จำไว้ จากนั้นเมื่อได้ครั้งที่ 2 กระตุ้น mast cell หลั่ง IgE ทำให้ degranulation เกิดการหลั่ง histamine ออกมา
- 2) Type II = cytotoxic - เกิดจาก antibody (IgG, IgM) จับกับ antigen (hapten) เกิด complex กระตุ้นระบบ complement ทำให้ cell แตก
เกิดความผิดปกติของระบบเลือด ได้แก่ hemolytic anemia, thrombocytopenia
- 3) Type III = antigen-antibody complex - ไปเกาะตามหลอดเลือด (cutaneous vasculitis)
- 4) Type IV = delayed - เกิดจาก antigen กระตุ้น T-lymphocyte เช่น contact dermatitis, maculopapular rash

เภสัชวิทยาของแต่ละกลุ่มยา

Autonomic drugs

- ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งจะแบ่งเป็น 2 ระบบ
 - 1) Sympathetic nervous system - มี norepinephrine (NE)
เป็นสารสื่อประสาท ผลคือเมื่อ NE จับกับ receptor จะทำให้เกิดตาพร่า (midriasis) = ม่านตาหด (iris constrict) รูม่านตาขยาย (pupil dilate), หลอดลมขยาย (bronchodilate), กล้ามเนื้อหูดบีบทำให้ปัสสาวะคั่ง, หลั่งอสุจิ (ejaculation), น้ำลายข้น, หัวใจเต้นแรง, GI เคลื่อนไหวลดลง, มดลูกคลายตัว, หลอดเลือดหดตัว (ที่ผิวหนัง ม้าม mucous membrane), หลอดเลือดคลายตัว (ที่ skeleton muscles)

2) Parasympathetic nervous system - มี acetylcholine (ACh)

เป็นสารสื่อประสาท ผลคือเมื่อ ACh จับกับ receptor

จะทำให้เกิดผลตรงข้ามกับ sympathetic ได้แก่ miosis (pupil หด, iris ขยาย ถ้าเป็นมากจะเกิด pinpoint pupil), หลอดลมหด, ปัสสาวะออก, อวัยวะเพศชายแข็งตัว (erection), น้ำลายไหลยืด, หัวใจเต้นช้า, GI เคลื่อนมาก (อาจเกิด diarrhea)

- เปรียบเปรยโดยรวมคือ sympathetic จะเป็นอดหยาก แห้ง ๆ ตื่น ๆ ส่วน parasympathetic จะเป็นเปียก ๆ ร่างกายเฉื่อย ๆ เนื่อย ๆ
- Receptors ของทั้ง sympathetic และ parasympathetic ที่ neuromuscular junction จะเป็น nicotinic receptor (Nn) โดยมี ACh เป็นสารสื่อประสาท แต่ที่ peripheral จะแยกกันดังนี้
 - Sympathetic จะเป็น adrenergic receptors ซึ่งได้แก่ alpha และ beta receptor โดยมี NE เป็นสารสื่อประสาท
 - Parasympathetic จะเป็น muscarinic receptor (Nm) โดยมี Ach เป็นสารสื่อประสาท
- ยาจะมาจับกับ receptors เหล่านี้ ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มดังนี้
- Adrenergic agonists (เหมือน NE) ซึ่งจะจับกับ alpha และ beta receptors ได้ต่างกันตามตัวยา
 - โดยเมื่อกระตุ้น receptors ที่ตำแหน่งต่างกัน ก็ทำให้เกิดผลต่างกันด้วย
 - Alpha-1 receptors พบที่ postsynaptic ตาม peripheral ต่าง ๆ เช่น หลอดเลือด เมื่อกระตุ้นจะเป็น excitatory effects ทำให้หลอดเลือดบีบตัว

- Alpha-2 receptors พบที่ CNS เมื่อกระตุ้นจะเป็น feedback inhibition (ยับยั้ง sym)
 - Beta-1 receptors พบที่หัวใจ ทำให้หัวใจเต้นเร็ว
 - Beta-2 receptors พบที่กล้ามเนื้อเรียบ เช่น หลอดลม ทำให้หลอดลมขยาย
 - Beta-3 receptors พบที่ adipose tissue (เซลล์ไขมัน) อาจทำให้เกิด lipolysis
- ระวังการใช้ยาที่กระตุ้น alpha-1 มาก ในคนไข้ coronary artery disease (ทำให้ coronary constriction เลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลง), hypertension (หลอดเลือดหด ความดันได้ยาก), ต้อหิน (iris หดไปขวางกั้นการไหลเวียนน้ำในลูกตาทำให้ความดันลูกตาเพิ่ม)
- Catecholamines เช่น
- Epinephrine (adrenaline) - กระตุ้น alpha, beta แรงมาก มีฤทธิ์ บีบหลอดเลือด (vasoconstriction) และขยายหลอดลม (bronchodilation) ใช้แก้ภาวะ bronchospasm, กระตุ้นหัวใจ, โดยใช้รักษา anaphylaxis, ใช้ช่วยชีวิตในขณะ CPR รวมถึงทำให้ยาออกฤทธิ์นาน
 - Norepinephrine (noradrenaline) - กระตุ้น alpha มากกว่า beta เล็กน้อย ใช้เป็น 1st line ใน septic shock (hypotension) ยาทำให้มดลูกบีบตัวได้
 - Dopamine - ถูก metabolite ได้ NE และ E ซึ่งที่ dose ต่าง ๆ กันจะกระตุ้น receptor ไม่เหมือนกัน โดย dose สูง ๆ