

เภสัชวิทยาคลินิก

(Clinical Pharmacology)

มณฑิรา ตันฑ์เกษร

นับเป็นเวลาเกือบสองพันปีมาแล้วที่มนุษย์ได้ใช้สารประกอบจากพืชและสัตว์มาทำเป็นยารักษาโรค ตำรับยาแต่ละตำรับประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์หลายชนิดในปริมาณที่แตกต่างกัน วิธีการใช้ยารักษาโรคตลอดจนการเลือกใช้ยารักษาโรคต่าง ๆ ก็มักจะทำอย่างง่าย ๆ โดยอาศัยจากประวัติเกี่ยวกับสรรพคุณของยาบ้าง ประเพณีที่ปฏิบัติกันมาบ้างและจากประสบการณ์ของผู้รับบ้าง โดยไม่ได้เข้าใจถึงธรรมชาติของการดำเนินโรคอย่างละเอียดลึกซึ้ง และไม่มีการวัดผลของการรักษาอย่างถูกต้อง จนกระทั่งประมาณ 80 ปีที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาความรู้ทางชีวเคมีและพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของโรคเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และได้มีการสังเคราะห์สารเคมีที่มีคุณสมบัติแน่นอนชัดเจน ตลอดจนการศึกษาฤทธิ์จำเพาะของสารเคมีเหล่านี้ ต่อกลไกการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งทำให้มียาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพ เป็นจำนวนมากขึ้นเรื่อย ๆ ด้วยเหตุเหล่านี้เองที่ทำให้การพัฒนาทางวิทยาศาสตร์ในสาขาเภสัชวิทยาคลินิกเจริญก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว

เภสัชวิทยาคลินิก หมายถึงวิทยาการเกี่ยวกับการทดสอบและศึกษา เภสัชวิทยาตลอด

จนฤทธิ์ข้างเคียงของยาต่าง ๆ ที่ใช้ในคนปกติ และผู้ช่วยในการป้องกัน และรักษาโรค โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้มีการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพจะเป็นผลให้การป้องกัน และการรักษาโรคมีประสิทธิภาพสูง และปลอดภัยแก่ผู้ป่วย

ความรู้ทางด้านเภสัชวิทยาคลินิกมีประโยชน์อย่างยิ่งเกี่ยวกับการใช้ยาในการป้องกัน และรักษาโรค ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลต่าง ๆ ที่รวบรวมได้จากการทดลองในสัตว์ทดลองนั้นมีข้อจำกัดในการนำมาประยุกต์ใช้ในคน เพราะไม่มีสัตว์ชนิดใดที่มีรูปแบบทางสรีรวิทยา (physiological model) เหมือนมนุษย์อย่างสมบูรณ์ ซึ่งทำให้ไม่สามารถนำผลที่ได้จากการทดลองในสัตว์มาประยุกต์ใช้ในคนได้ทุกครั้ง ตัวอย่างเช่น ยาคลอมีเฟน (clomiphene) ที่ใช้ในหนูขาว พบว่ามีฤทธิ์เภสัชวิทยาทางคุมกำเนิด แต่เมื่อนำมาใช้ในผู้หญิง ยาชนิดนี้ออกฤทธิ์กระตุ้นการตกไข่โดยยับยั้งฤทธิ์เนกาทีฟฟีดแบ็ค (negative feed back) ของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อการหลั่งโกนาโดโทรปินจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า ซึ่งใช้เป็นยาร่วมในการรักษาคนเป็นหมัน นอกจากนี้ในแง่ของการใช้ยาทางคลินิกนั้นจำเป็นอย่างไรที่จะต้องใช้ให้เหมาะสม ซึ่งต้องอาศัย

ความรู้ของแพทย์เกี่ยวกับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง และการจัดการทางเภสัชวิทยา (pharmacotherapeutics) ของโรคและเนื่องจากยาเกือบทุกชนิดมีฤทธิ์ข้างเคียงเสมอการให้ยารักษาที่ได้ผลดีควรคำนึงถึงความล้มเหลวระหว่างฤทธิ์เภสัชวิทยา และฤทธิ์ข้างเคียงของยาด้วย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการให้ยาว่าต้องการให้ยาเพื่อบำบัดอาการให้หายขาด หรือเพื่อบรรเทาอาการหรือเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรค ซึ่งจะต้องจัดระเบียบบริหารยา (Dosage regimen) ให้เหมาะสมโดยอาศัยความรู้ 2 ขั้นตอน คือ

1. ขั้นตอนฟาร์มาโคไคเนติก (pharmacokinetic phase) ซึ่งเป็นขั้นตอนเกี่ยวกับขนาดของยา ความถี่ของการให้ยา ความสัมพันธ์ของทางที่ให้ยา และระดับของยาในร่างกาย

2. ขั้นตอนฟาร์มาโคไดนามิก (pharmacodynamic phase) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่เกี่ยวกับความเข้มข้นของยาบริเวณที่ยาออกฤทธิ์ (sites of action) และผลที่เกิดจากฤทธิ์ของยา

แพทย์ที่มีความรู้สองขั้นตอนนี้อย่างดีจะสามารถเลือกให้ยารักษาผู้ป่วยได้เหมาะสม และได้ผลดีตามความมุ่งหมาย

ก่อนศึกษาเภสัชวิทยาคลินิกนั้นจำเป็นต้องมีข้อมูลพื้นฐานการศึกษาเภสัชวิทยาอย่างละเอียด และพิษวิทยาอย่างเพียงพอในสัตว์ทดลองเสียก่อน เช่น ข้อมูลจากสัตว์ทดลองเกี่ยวกับฤทธิ์เภสัชวิทยา ฤทธิ์ข้างเคียงฟาร์มาโคไดนามิก ฟาร์มาโคไคเนติก teratogenic effect, mutagenic effect

และ carcinogenic effects ข้อมูลต่าง ๆ เหล่านี้ ทำให้เราสามารถพยากรณ์ฤทธิ์ข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้เมื่อให้แก่นักเป็นครั้งแรก และทำให้มั่นใจได้ว่าสารเคมีใหม่นั้นมีศักยภาพที่จะให้เป็นยารักษาโรคได้ จึงควรนำไปทดลองในคน การนำยาไปทดลองในคนเป็นครั้งแรกนี้ เป็นความรับผิดชอบของนักเภสัชวิทยาที่จะต้องมีบทบาทและสามารถแสดงเหตุผลถึงความเหมาะสมล้มในการทดลองให้ยาครั้งแรกในคน การทดลองยาในคนเรียกว่า คลินิกัลไทรอัล (clinical trial) ซึ่งแบ่งขั้นตอนได้เป็น 4 ขั้นตอนดังต่อไปนี้ คือ Phase I เป็นการศึกษาพิษและเภสัชวิทยาคลินิก โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อจะได้ทราบว่ายานั้นนำมาใช้ในคนจะปลอดภัยหรือไม่ และเมื่อใช้ในคนแล้วจะมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา และ ฟาร์มาโคไคเนติก เหมือนกับในสัตว์ทดลองหรือไม่ เริ่มการศึกษาขั้นนี้ใช้อาสาสมัครปกติหรือผู้ป่วย ควรทำการศึกษาในโรงพยาบาลที่มีการเตรียมการรักษาฉุกเฉินไว้พร้อม และนักวิจัยควรเฝ้าดูอย่างใกล้ชิดตลอด 24 ชั่วโมง และสังเกตอย่างละเอียด ควรเป็นการศึกษาเปิด (Open Study) ให้ยาขนาดครั้งแรกเดียวโดยมากใช้ขนาดที่อยู่ในระหว่าง $\frac{1}{50}$ - $\frac{1}{100}$ ของขนาดที่ออกฤทธิ์ (effective dose) ในสัตว์ทดลองแล้วค่อย ๆ เพิ่มขนาดจนได้ผลที่ต้องการหรือพบฤทธิ์ข้างเคียง ในขั้นนี้ควร

ศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อยก่อน และควรตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของระบบสำคัญ ๆ ของร่างกาย เช่น ระบบหัวใจ และการไหลเวียนของโลหิต ไต ตับ ระบบโลหิตวิทยาทั้งก่อน และหลังให้ยา ศึกษาเมตาบอลิซึม และการขับถ่ายของยา เปรียบเทียบในสัตว์ทดลอง เมื่อได้ผลแล้วในช่วงหลังของขั้นตอนนี้ก็อาจศึกษาโดยให้ยาหลายครั้ง และศึกษาแบบควบคุมชนิดที่ผู้ป่วยบอด (Controlled Single Blind Trials) เพื่อเปรียบเทียบกับยาเทียม (Placebo) ขั้นตอนนี้ไม่ศึกษาในเด็ก ผู้สูงอายุ สตรีวัยเจริญพันธุ์ ผู้ป่วยที่อาการหนัก และผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาอื่นร่วมด้วย และห้ามศึกษายารักษามะเร็งในขั้นตอนนี้ ผู้ที่ศึกษาในขั้นตอนนี้ ควรเป็นผู้ที่มีประสบการณ์พอสมควรแล้ว และศึกษาภายใต้การควบคุมของแพทย์

Phase II เป็นการศึกษาฤทธิ์ของยาในการรักษาผู้ป่วยเป็นครั้งแรก และศึกษาเภสัชวิทยาคลินิกให้กว้างออกไป โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อทราบประสิทธิภาพในการรักษา และอุปนิสัยของฤทธิ์ข้างเคียง หรือพิษของยา ขนาดและระยะเวลาทั้งหมดที่จะต้องให้ตลอดจนรายละเอียดทางเภสัชวิทยา

ด้านพาร์มาโคโคเนติก (Pharmacokinetic) และเมตาบอลิซึมของยา เพื่อจะได้นำไปใช้ให้เหมาะสม ดังนั้นในการศึกษาช่วงแรกเป็นแบบเปิด และไม่ควบคุม ทำให้จำนวนแพทย์ที่ใช้ยามากขึ้น กำหนดผู้ป่วยที่เป็นประชากรเป้าหมายแน่นอนขึ้น เช่น เป็นผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยใน มีหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่ชัดเจนขึ้น และสามารถสกัดช่วงของขนาดยา (Dose Range) ในการศึกษา ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการศึกษาแบบควบคุมต่อไป ในช่วงหลังของขั้นตอน (Phase) นี้ ศึกษาแบบควบคุมและทำให้อบอด ทั้งผู้ป่วยและผู้วัดผล (Controlled Double Blind Study) เมื่อตรวจสอบการศึกษากฎวิธีการรักษาในขั้นตอนที่หนึ่ง (Phase I) และรายละเอียดเกี่ยวกับการแปรสภาพของยาในร่างกายของคน การศึกษาขั้นตอนนี้ อาจพบฤทธิ์อย่างอื่นที่นักวิจัยไม่ได้มีความมุ่งหมายจะศึกษา แต่เป็นฤทธิ์ที่มีประโยชน์ที่จะใช้ในโรคอื่น หรือเป็นฤทธิ์ที่เป็นอาการข้างเคียงของยาก็ได้ การศึกษายาล่วง (General Anaesthetic) และยารักษามะเร็ง (Antitumour Agent) จะเริ่มศึกษาในคนครั้งแรกในขั้นตอนที่

สองปี (Phase II) ใน ประเทศอังกฤษก่อนศึกษาขั้นตอนที่สองนี้ ผู้วิจัยต้องส่งผลการ ศึกษาขั้นตอนที่หนึ่งให้คณะกรรมการที่เรียกว่า Committee on Safety of Medicines จนได้รับ Clinical Trial certificate เสียก่อน จึง จะลงมือทำได้

Phase III จากการศึกษาในขั้นตอนที่หนึ่ง (Phase I) และขั้นตอนที่สอง (Phase II) ทำให้ทราบ ฤทธิ์ของยาที่ใช้รักษาโรคและ ความปลอดภัยในการใช้ยารักษาผู้ป่วยมาจนถึงขั้นตอนนี้จำนวน แพทย์ผู้ให้ยา และจำนวน ผู้ป่วยที่ได้รับยามากขึ้นอีก เวลาที่รับยาอาจนานขึ้น อาจ เปรียบเทียบฤทธิ์ยาอื่น ที่เป็น กลุ่มเดียวกัน และมีข้ออยู่ แล้วหรืออาจพบอาการข้าง- เคียงที่พบมาก ผลในรายที่ ใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่น เช่น ลูรา รាយที่ทนต่อยา (Tolerance) อาจมีการ ใช้ในคนสูงอายุ และในเด็ก การศึกษาขนาดยาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละคนอาจต่างกัน หลังจาก การศึกษาขั้นตอนนี้แล้ว ถ้า มีเหตุผลเพียงพอที่จะสรุปได้ ว่ายานั้นมีประโยชน์ในการรักษาโรค ก็สามารถเสนอขอขึ้นทะเบียนยา

Phase IV โดยทั่วไปแล้วยาที่ส่ง เเคราะห์ ขึ้นใหม่ ซึ่งผ่านการศึกษาค้น คว้าขั้นหนึ่งถึงสามแล้ว มักมี จำนวนผู้ใช้ยาไม่มากอาจเป็น จำนวน 200-300 อย่างมาก ไม่เกิน 2000 คน ผู้ป่วยแต่ละคนใช้ยาอยู่เป็นเวลาสัปดาห์ หรือ เดือนเท่านั้น ยาก็มักจะ ได้รับการจดทะเบียนอนุญาตให้ นำออกขายสู่ท้องตลาดได้ แล้ว ทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับฤทธิ์ทาง การรักษาของยาในผู้ป่วย ส่วน ด้านพิษของยาจะได้ข้อมูลเกี่ยวกับพิษเฉียบพลัน หลังใช้ยา ระยะสั้นและอาจได้ข้อมูลเหล่านี้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอยู่ก่อน แล้ว แต่จะไม่ได้ข้อมูลของผล ที่อาจเกิดขึ้น จากการใช้ยาอยู่ เป็นเวลานาน ๆ เช่นอาจเกิด อาการพิษเนื่องจากยาหรือการ ทนต่อยา คือใช้นาน ๆ แล้ว ไม่ได้ผล หรือยามีฤทธิ์ทำให้ เลือดติด หรือพิษและฤทธิ์ในผู้ป่วยกลุ่มที่แตกต่างไป หรือ กรณีที่มีการใช้ยาไม่ถูกวิธี หรือ ใช้ยามากเกินขนาด

ดังนั้นหลังจากยาออกสู่ท้องตลาดแล้ว จึงควรที่จะได้มีการศึกษา เพื่อเฝ้าระวัง ฤทธิ์ข้างเคียงของยา (post-marketing surveillance of new drugs or monitoring of adverse drug reactions) โดยติดตามผลการใช้ยาในผู้ป่วย

จำนวนมาก (ตั้งแต่ 10,000 คนขึ้นไป) เป็นเวลานานตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป จะทำให้ได้ ข้อมูลเกี่ยวกับพิษของยาทั้งชนิดเฉียบพลัน และ ชนิดเรื้อรังในผู้ป่วยที่ไ้ย้าเป็นระยะเวลาสั้น และระยะยาว ว่ามีอะไรบ้างและเกิดได้บ่อย เพียงใด ทั้งนี้เพราะอันตรายที่อาจเกิดจากการไ้ย้า นั้นเกิดได้เสมอ พิษบางอย่างจะ เกิดได้ต้องไ้ย้าอยู่เป็นเวลานาน

นักเภสัชวิทยาอาจมีบทบาทสำคัญในโรงเรียน แพทย์ดังนี้คือ

1. การฝึกฝนอบรม และบริการคำแนะนำ (Educational training and advisory services) เช่น การให้ข้อมูล เกี่ยวกับยาใหม่ ๆ การช่วยเหลือในการ ออกแบบ การทดลองในการ วิจัยคลินิกกัล- ไทรอัล และวิเคราะห์ข้อมูล และให้ความ คิดเห็นแก่กรรมการยาโรงพยาบาล ประสาน งานระหว่างกองควบคุมยาแห่งชาติ และ โรงงานผลิตยา นอกจากนี้ได้แก่ การ ฝึกฝนอบรมเกี่ยวกับเภสัชวิทยาคลินิก และ การไ้ย้า การวิจัยการไ้ย้า และ เศรษฐกิจ ทางด้านสุขภาพอนามัย ตลอดจนเภสัชกรรม ด้านชุมชน

2. การวิจัยด้านเภสัชวิทยาคลินิกทั้ง

ยาแผนปัจจุบัน และสมุนไพรในด้านการ วิจัยยาแผนปัจจุบันนั้น นักเภสัชวิทยาควรมี บทบาทเต็มที่ ร่วมกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะ ล่าชา ในการวิจัยเภสัชวิทยาคลินิก phase I และ phase II ส่วนการวิจัยสมุนไพร นักเภสัชวิทยาคลินิกอาจต้องศึกษา subacute toxicity ในสัตว์ทดลองก่อนที่จะนำไป ทดลองในคนใน phase ต่าง ๆ ดังกล่าว

3. การบริการ นักเภสัชวิทยาอาจ ให้บริการคำปรึกษา ในกรณีที่มีปัญหาเกี่ยวกับ การไ้ย้าในการรักษาโรค ตรวจสอบล่อระดับ ของยาทางห้องปฏิบัติการ การเฝ้าระวัง อาการข้างเคียงและพิษจากการไ้ย้าในโรง- พยาบาล ตลอดจนการให้บริการการตรวจ ล่อทางฟาร์มาโคโคเนติก แก่ผู้ป่วยหนักใน หน่วยงานไอซียู (ICU)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วจะ เห็นได้ว่า นัก- เภสัชวิทยาอาจช่วยเหลืองานสำคัญ ๆ ทาง ด้านยาของโรงพยาบาลในโรงเรียนแพทย์ และของชาติได้กว้างขวางพอสมควร แต่ใน ปัจจุบันนัก เภสัชวิทยาคลินิกในประเทศไทยยังมีจำนวนน้อย สิ่งควรที่จะได้มีการสนับสนุน ให้บุคลากรที่มีศักยภาพที่จะ เป็นนัก เภสัชวิทยา คลินิกได้มีโอกาสไปศึกษา หรือฝึกฝนอบรม ในสาขาวิชานี้ให้มากขึ้น

อ้างอิง

1. Chaudhury RR. Role of a clinical pharmacology unit at a teaching hospital. J Indian Med Assoc 1980 Jan; 74(2): 1-4
2. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of Clinical Trials. Boston; John Wright, 1981.

3. Kuemmerle HP. Introduction to the Principles of the Clinical testing of pharmacological and therapeutic effects. In: The Third Southeast Asian and Western pacific Regional Meeting of Pharmacologists 1982, Bangkok.

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 15 เดือนตุลาคม พ.ศ. 2527