

## บทที่ 1 บทนำ

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

เคมีบำบัดเป็นแบบแผนมาตรฐานของการรักษามะเร็ง โดยช่วยทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการกระจายไปในส่วนต่างๆ ของร่างกาย และลดโอกาสการกลับเป็นมะเร็งซ้ำได้ อย่างไรก็ตาม ความสามารถในการทำลายเซลล์แบบไม่เฉพาะที่ ทำให้เคมีบำบัดมีผลทำลายเซลล์ปกติอื่นๆ ของร่างกายที่มีการแบ่งตัวเร็ว เกิดเป็นอาการข้างเคียงของการรักษา มีทั้งที่เป็นพิษแบบชั่วคราว เช่น ภาวะกดไขกระดูก คลื่นไส้ อาเจียน ระบายเคืองเยื่อบุปาก หรือ ผมหงอก เป็นต้น และที่ทำลายอวัยวะของร่างกายแบบถาวร เช่น พิษต่อไต (nephrotoxicity) หรือ พิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity) เป็นต้น อาการข้างเคียงหลายชนิดแม้เป็นแบบชั่วคราว แต่อาจมีความรุนแรงมากในผู้ป่วยบางราย และทำให้เสียชีวิตได้ นอกจากนี้ อาการข้างเคียงยังอาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับเคมีบำบัดได้ตามคอร์สของการรักษา ทำให้ลดประสิทธิภาพของเคมีบำบัด และเพิ่มการกลับเป็นมะเร็งซ้ำ ซึ่งอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นดังกล่าว ส่งผลโดยตรงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งในระยะสั้น และในระยะยาว

ปัจจุบันมีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ป้องกันอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัดหลายตัว แต่ส่วนใหญ่ใช้ป้องกันพิษแบบเฉพาะที่ เช่น granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) ใช้ลดการกดไขกระดูกจากเคมีบำบัด dexrazoxane ใช้ป้องกันภาวะพิษต่อหัวใจจากยา doxorubicin หรือ mesna ใช้ป้องกันภาวะพิษต่อกระเพาะปัสสาวะจากยา ifosfamide ซึ่งยาดังกล่าวนอกจากจะมีราคาแพงแล้ว ยังใช้ได้จำกัดเฉพาะกับอาการข้างเคียงเพียงบางชนิด ในปัจจุบันมีเพียงยา amifostine ที่มีรายงานว่านอกจากป้องกันเช่น พิษต่อไต จากยา cisplatin แล้ว ยังสามารถป้องกันพิษที่ครอบคลุมเซลล์ปกติอื่นๆ จึงช่วยลดการกดไขกระดูก ลดพิษต่อระบบประสาทรับความรู้สึก (neurotoxicity), หลอดอาหารอักเสบ (esophagitis) และ ปอดอักเสบ (pneumonitis) ได้ อย่างไรก็ตาม amifostine ยังมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากมีอาการข้างเคียงของยา (ความดันต่ำ คลื่นไส้ และอาเจียน) และยังมีราคาแพง (12,635 บาท ต่อ 500 มิลลิกรัม, ข้อมูลจากโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ปี 2546) ซึ่งการใช้ร่วมกับเคมีบำบัดจะทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาถึง 151,620 บาท ต่อคอร์สการรักษา ในขณะที่เดียวกัน ยังไม่มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ amifostine จะช่วยเพิ่มการตอบสนองของมะเร็ง หรือเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (Anon, 2001)

เมลาโทนินเป็นฮอร์โมนระบบประสาทที่มีในร่างกายตามธรรมชาติ สร้างและหลั่งจากต่อมไพเนียล (pineal gland) ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและคน โดยมีการสร้างมากในเวลากลางคืน เมลาโทนินมีบทบาทสำคัญในการควบคุม และปรับเปลี่ยนนาฬิกาจักรประจำวันของร่างกาย ในปี ค.ศ. 1996 US FDA ได้อนุมัติให้เมลาโทนินเป็นยาประเภท "orphan drug" ที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติของ circadian rhythm sleep disorders ในผู้ป่วยตาบอด ในขณะเดียวกัน เมลาโทนินจัดเป็นผลิตภัณฑ์ที่สามารถซื้อได้โดยไม่ต้องมีใบสั่งยาจากแพทย์ในประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นที่รู้จักและใช้อย่างแพร่หลายในการช่วยให้นอนหลับ และลดอาการเมาเวลาจากการบิน (jet lag) (Brzezinski, 1997) ข้อมูลล่าสุดจาก Cochrane ซึ่งวิเคราะห์ 10 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง พบว่าเมลาโทนินขนาด 0.5 – 5 มิลลิกรัม รับประทานใกล้กับเวลานอนของจุดหมายปลายทาง (22.00 – 24.00) สามารถลดอาการ jet lag ได้ โดยเชื่อว่า กลไกมาจากผลทำให้่วงนอนของเมลาโทนิน และการกระตุ้นการปรับเปลี่ยนระบบนาฬิกาจักรประจำวันของร่างกาย (Herxheimer, Petrie., 2002)

เนื่องจากเมลาโทนินมีหน้าที่ synchronize biologic rhythms ของร่างกาย และควบคุมระบบการทำงานของร่างกายโดยรวม จึงเชื่อว่าเมลาโทนินเกี่ยวข้องกับ การนอน ระบบสืบพันธุ์ ระบบประสาท ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบภูมิคุ้มกัน และระบบการต้านออกซิเดชันของร่างกาย โดยมีรายงานทั้งในหลอดทดลอง และสัตว์ทดลองว่าเมลาโทนินสามารถกำจัดอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน และลดการถูกทำลายของเซลล์ได้ (Reiter et al., 1996, 1997; 2000; 2001) ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าว ทำให้มีการศึกษาการใช้เมลาโทนินในการรักษาโรคต่างๆ อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะในโรคมะเร็ง

ความสัมพันธ์ของระดับเมลาโท닌กับการเกิดมะเร็งเริ่มมีการศึกษาครั้งแรกในช่วงปี 1970s โดยพบว่าสารที่สกัดจากต่อมไพเนียลลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ และสัตว์ทดลองที่ตัดต่อมไพเนียลออก หรือกลุ่มที่สัมผัสกับแสงไฟในเวลากลางคืน ซึ่งมีผลทำให้เมลาโท닌หลังลดลงนั้น มีการเติบโตของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น (Vijayalaxmi et al., 2002) โดยมีการศึกษากันมากในมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน โดยเฉพาะมะเร็งเต้านม และมะเร็งปากมดลูก ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมะเร็งดังกล่าวมีระดับเมลาโท닌ในเวลากลางคืนต่ำกว่าคนปกติที่มีอายุเท่ากัน (Karasek et al., 2005) นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งชนิดที่มีความรุนแรง หรือ ขนาดของก้อนมะเร็งที่ใหญ่ มีระดับเมลาโท닌ในพลาสมาต่ำกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (Vijayalaxmi et al., 2002) นอกจากนี้ ข้อมูลจากหลายการศึกษาแสดงให้เห็นแนวโน้มของการเป็นมะเร็งมากขึ้นในกลุ่มคนที่ทำงานผลัดกลางคืน และพนักงานต้อนรับบนเครื่องบิน ซึ่งเชื่อว่าสัมพันธ์กับการที่เมลาโท닌หลังน้อยลงในเวลากลางคืน โดยข้อมูลล่าสุดจากผล meta-analysis ของ 13 การศึกษายืนยันให้เห็นว่าคนที่ทำงานผลัดกลางคืนมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้นร้อยละ 48 โดยมีความเสี่ยงไม่แตกต่างกันไม่ว่าจะเป็นการทำงานเป็นพนักงานต้อนรับบนเครื่องบิน (standardized incidence ratio 1.44; 95% CI 1.26 – 1.65) หรือคนที่ทำงานผลัดกลางคืน (relative risk 1.51; 95% CI 1.36 – 1.68) (Megdal et al., 2005)

ผลการศึกษาการใช้เมลาโท닌ในผู้ป่วยมะเร็ง มีรายงานล่าสุดใน meta-analysis ของการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและควบคุม จำนวน 10 การศึกษา ที่มีการใช้เมลาโทนิรร่วมกับการรักษามาตรฐานอื่นๆ ในผู้ป่วยมะเร็ง โดยการศึกษาส่วนใหญ่ใช้ขนาดเมลาโท닌ในช่วง 10 ถึง 40 มิลลิกรัม และให้แบบรับประทานวันละครั้งเวลาเย็น พบว่าเมลาโทนิลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตที่เวลา 1 ปี (one-year survival) ได้ 34% (relative risk: 0.66, 95% confidence interval: 0.59 – 0.73) และไม่พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้เมลาโท닌 (Mills et al., 2005)

กลไกของเมลาโท닌ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับกลไก ต้านอนุมูลอิสระและต้านออกซิเดชัน (Free radical scavenger and antioxidant) ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (Antiproliferative activity) และเสริมภูมิคุ้มกัน (Enhancement of immune function) ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าว ทำให้มีการศึกษาการใช้เมลาโท닌ในการลดอาการข้างเคียงต่างๆจากเคมีบำบัดและรังสีรักษา ซึ่งผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมลาโทนิสามารถลดพิษต่อหัวใจ (Morishima et al., 1998; Lissoni et al., 1999; Wahab et al., 2000; Xu et al., 2001; Xu and Ashraf, 2002; Dziegiel et al., 2002; Liu et al., 2002; Kocak et al., 2003; Sahna et al., 2003; Balli et al., 2004; Ahmed et al., 2005; Kim et al., 2005) พิษต่อไตจากยา (Montilla et al., 1997; Sener et al., 2000; 2004; Hara et al., 2001; Dziegiel et al., 2002; Aydin et al., 2003; Jahovic et al., 2003) และพิษต่อปอด (Genovese et al., 2005) และเนื่องจากเมลาโทนิ ออกฤทธิ์ต้านกระบวนการเกิดมะเร็ง ทำให้ลดอาการแทรกซ้อนของมะเร็ง ซึ่งสามารถช่วยในการรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) ของผู้ป่วยมะเร็งได้ดี ตัวอย่างเช่น อาการผอมแห้งจากโรคมะเร็ง (neoplastic cachexia) ซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างจากภาวะขาดโภชนาการ (malnutrition) จากสาเหตุอื่นๆ เนื่องจากมักจะเกิดจากการหลั่งของ tumor necrosis factor (TNF) ที่มากกว่าปกติในผู้ป่วยมะเร็ง

การศึกษาผลการลดอาการข้างเคียงในคนมีหลักฐานยืนยันข้อมูลที่พบในสัตว์ทดลอง โดยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่ใช้เมลาโทนิรร่วมด้วยมีรายงาน ของน้ำหนักตัวที่ลดลง (weight loss) มากกว่า 10% ที่ระยะเวลา 3 เดือน น้อยกว่า และพบระดับ TNF ลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ (Lissoni et al., 1994; 1996) ในขณะที่รายงานการวิจัยทางคลินิกด้วยรูปแบบการสุ่ม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ มากกว่า 500 คน เปรียบเทียบการใช้เมลาโทนิรร่วมกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา กับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษาเดี่ยวๆ พบว่ากลุ่มที่ใช้เมลาโทนิรร่วมด้วยมีรายงานอาการข้างเคียงน้อยกว่าในเรื่อง การกดไขกระดูก (23%) โดยเฉพาะภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (15-22%) ภาวะผอมแห้ง (21%) ภาวะปากอักเสบ (20%) พิษต่อระบบประสาทรับความรู้สึก (11-17%) พิษต่อหัวใจ (7-8%) พิษต่อไต (3-6%) ผมร่วง (alopecia) (8%) คลื่นไส้ หรือ อาเจียน (8%) และท้องร่วง (diarrhea) (6-

14%) (Lissoni et al., 1997; 1999; 2002) ซึ่งการลดอาการข้างเคียงดังกล่าวเป็นผลจากการยับยั้งอนุมูลอิสระ ร่วมกับกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะอื่น ๆ ของเมลาโทนิน เช่น การมีฤทธิ์สร้างเกล็ดเลือด (thrombopoietic property) ซึ่งมีส่วนในการลดอาการเกล็ดเลือดต่ำ ผลบำรุงเลี้ยงเซลล์ประสาท (neurotrophic activity) ที่ช่วยป้องกัน apoptosis ของเซลล์ประสาท ซึ่งมีผลในการลดพิษต่อระบบประสาทรับความรู้สึก และการลด TNF ซึ่งช่วยลดภาวะผอมแห้งได้

ข้อมูลจากหลายการศึกษาโย่งให้เห็นความสัมพันธ์ของเมลาโทนินในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งโรงพยาบาลบางแห่งในประเทศยุโรป ได้มีการใช้เมลาโทนินเป็นมาตรฐานการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วย มะเร็งระยะสุดท้าย (Lissoni, 2002) ส่วนหนึ่งเนื่องจาก ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่มักมีอาการเหนื่อยเพลีย ซึ่งการให้เมลา โทนินในเวลากลางคืน ช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดียิ่งขึ้น ลดอาการอ่อนเพลีย และช่วยให้ผู้ป่วยมีความสามารถในการ ปฏิบัติกิจกรรม (performanace status) ที่ดีขึ้น ซึ่งผลของเมลาโทนินในการลดอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัด น่าจะ ช่วยลดพิษต่ออวัยวะอื่น ๆ ในระยะยาว และมีส่วนทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มี รายงานการศึกษาผลของเมลาโทนินต่อผลลัพธ์ด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง แม้ว่าคุณภาพชีวิตจะเป็นเป็นตัว บ่งชี้ / ผลลัพธ์ที่หลักที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งดังกล่าว

นอกจากนี้ แม้ว่าเมลาโทนินจะเคยมีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถอธิบาย ความสัมพันธ์ระหว่างขนาด หรือ ปริมาณที่ร่างกายสัมผัสกับเมลาโทนิน (drug exposure) กับความสำเร็จในการ ป้องกันอาการข้างเคียงของเคมีบำบัด หรือแม้แต่เพิ่มการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งมาก่อน ประกอบกับความแปรปรวนที่สูงมากในชีวประสิทธิผลของเมลาโทนินที่ให้ทางรับประทาน (Lane and Moss 1985; DeMuro et al., 2000; Kovacs et al., 2000) สะท้อนให้เห็นว่าขนาดของเมลาโทนินที่ให้กับผู้ป่วยอาจไม่ใช่ตัวบ่งชี้ที่ เหมาะสมของปริมาณที่ร่างกายสัมผัสกับเมลาโทนิน ทำให้การแปลผลถึงความสำเร็จในการใช้เมลาโทนินทางคลินิก ภายใต้อุปกรณ์ใช้ในการป้องกันอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัดและการเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยไม่ชัดเจน

โครงการวิจัยนี้ต้องการศึกษาผลของการใช้เมลาโทนิน ซึ่งมีราคาถูก เนื่องจาก การนำเมลาโทนินมาใช้ ทางคลินิกจะทำให้มีต้นทุนในการรักษาเพิ่มขึ้นเพียง 100 – 200 บาท ต่อการรักษา (ใช้ติดต่อกันประมาณ 6 เดือน) ต่อผู้ป่วยหนึ่งคน ในขณะที่เดียวกัน เมลาโทนินที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย มีรายงานความปลอดภัยในการใช้สูง มี ข้อมูลยืนยันฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระและต้านออกซิเดชัน ทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง ซึ่งมีผลช่วยลด อาการข้างเคียงจากเคมีบำบัด และน่าจะมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย นอกจากนี้ เมลาโทนินยังมีฤทธิ์ทางเภสัช วิทยาที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมะเร็ง ทั้งในด้านการรักษาแบบประคับประคอง และเพิ่มการตอบสนองของมะเร็ง โดยงานวิจัยนี้จะเป็นการศึกษาแรกที่ใช้รูปแบบการวิจัยที่มีการสุ่ม ปกปิด และควบคุม รวมทั้งจุดยุติด้านคุณภาพ ชีวิต เภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ เพื่อให้ได้อรรถความรู้ใหม่ คือ ขนาดเมลาโทนินที่เหมาะสมในการนำไปใช้ใน ผู้ป่วยมะเร็งเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งจะช่วยให้ได้ข้อมูลที่ครอบคลุม และเป็นประโยชน์ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้อย่างแท้จริง

## วัตถุประสงค์ของโครงการ

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาผลของเมลาโทนิน ที่ใช้ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอกในการลดอาการ ข้างเคียงของเคมีบำบัด และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง

### วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์ของเมลาโทนินที่ใช้ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยมะเร็ง
2. เพื่อศึกษาผลของเมลาโทนินที่ใช้ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก ในการ ตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษา

3. เพื่อศึกษาผลของเมลาโทนินที่ใช้ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยาหลอก ต่อภาวะ oxidative stress ของผู้ป่วย

### สมมุติฐานของการศึกษา

1. เมลาโทนินสามารถลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้เคมีบำบัดได้ โดยเฉพาะอาการข้างเคียงในด้านการกดไขกระดูก (ภาวะมีเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะโลหิตจาง) ภาวะผอมแห้ง (cachexia) พิษต่อระบบประสาทรับความรู้สึก (neurotoxicity) พิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity) และพิษต่อไต (nephrotoxicity)
2. เมลาโทนินสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในด้านร่างกาย และการปฏิบัติกิจกรรมได้ ทั้งในระหว่างรับเคมีบำบัด และเมื่อจบคอร์สเคมีบำบัด
3. กลุ่มที่ใช้เมลาโทนินมีการตอบสนองของมะเร็งต่อการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มควบคุม
4. ขนาดยาที่เลือกใช้ในการวิจัยสามารถให้ระดับความเข้มข้นในพลาสมา หรือ ปริมาณที่ร่างกายสัมผัสกับเมลาโทนินที่มีความสัมพันธ์กับจุดยุติด้านประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วย
5. เมลาโทนินสามารถลดภาวะ oxidative stress ในผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัดได้

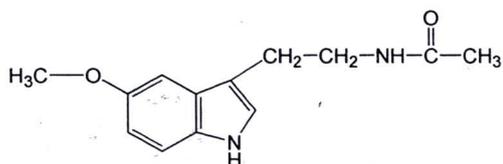
### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. นำข้อมูลที่ได้จากการวิจัยมาใช้วางแผนการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่รับเคมีบำบัด เพื่อช่วยลดอาการข้างเคียง และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
2. นำข้อมูลชีวสมมูลในผู้ป่วยมะเร็งที่ใช้จุดยุติด้านเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของเมลาโทนิน มาช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้เมลาโทนินในขนาดที่เหมาะสมได้อย่างมั่นใจในประสิทธิภาพและความปลอดภัย
3. เป็นแนวทางในการพัฒนาการวิจัยเพื่อศึกษาผลของเมลาโทนินในด้านอื่นๆ ที่มีการวิจัยยืนยันประสิทธิภาพในเบื้องต้น

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### เภสัชจลนศาสตร์ของเมลาโทนิน

เมลาโทนินมีลักษณะที่ปรากฏเป็นผงสีขาวออกเหลือง คุณภาพของวัตถุดิบที่เลือกใช้ในการวิจัยครั้งนี้มีความบริสุทธิ์มากกว่า 99% เก็บรักษาในที่เย็นประมาณ 4°C ให้พ้นแสงและปิดสนิท รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของเมลาโทนิน (N-Acetyl-5-methoxytryptamine) เมลาโทนินมีมวลโมเลกุลเท่ากับ 232.278 g/mol มีจุดหลอมเหลว 117°C ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ มีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนในออกทานอล-น้ำ (octanol-water partition coefficient) ประมาณ 1.2-1.5 (Kandimalla et al., 1999) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าน่าจะไม่มีปัญหาในการแพร่ผ่านผนังเซลล์ทั้งเพื่อการดูดซึม และกระจายตัวในร่างกาย (Merck Index, 12, 5857, 1996)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของเมลาโทนิน

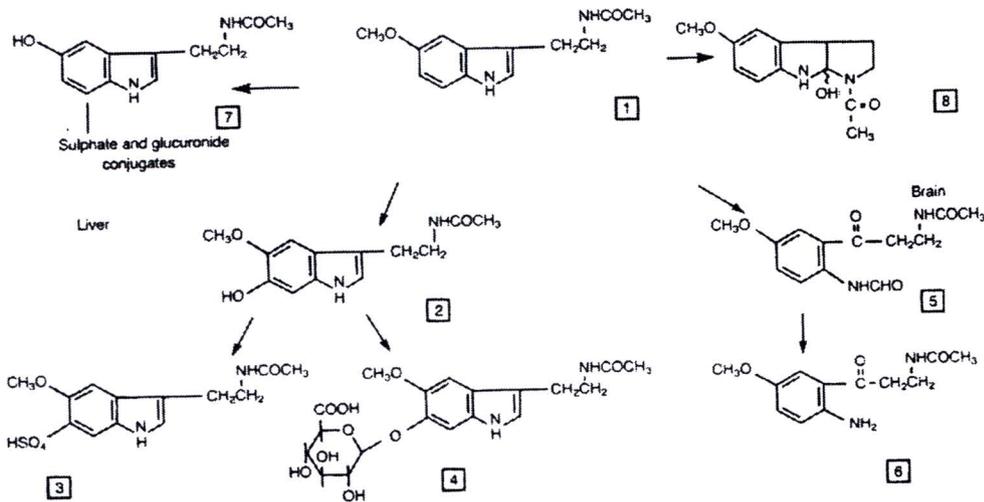
สูตรตำรับของเมลาโทนินที่ได้รับการทดสอบทางคลินิกส่วนใหญ่เป็นยารับประทาน ในรูปแบบยาเม็ด หรือ แคปซูล (Lissoni et al., 1997; 1999; 2003) หรือ สารละลาย (Konsil, 1997; Fourtillan et al., 2000) แต่เนื่องจากเม

เมลาโทนิถูกทำลายโดยเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะดูดซึมจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสโลหิต (first pass metabolism) ในสัดส่วนที่สูงมาก 99 – 63% (Fourtillan et al., 2000) รวมทั้งเมลาโทนิมีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นมาก (น้อยกว่า 0.5 ถึง 1 ชั่วโมง) (Iguchi et al., 1982; Claustrat et al., 1986; Mallo et al., 1990; Brown et al., 1997) จึงมีการพัฒนารูปแบบการให้เมลาโทนิในวิธีการบริหารอื่นๆ ที่สามารถหลีกเลี่ยงการสูญเสียเมลาโทนิไปกับเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และยืดระยะเวลาให้เมลาโทนิอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น เพื่อให้มีกราฟระดับความเข้มข้น-เวลา ที่ใกล้เคียงกับการหลั่งเมลาโทนิจากต่อมไพเนียลในธรรมชาติ เช่น การบริหารทางผิวหนัง (transdermal) (Lee et al., 1994) ทางช่องปาก (transbuccal) (Benes et al., 1997; Dawson et al., 1998) หรือทางจมูก (intranasal) (Bechgaard et al., 1999)

อย่างไรก็ตาม การใช้เมลาโทนิในผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมายของการวิจัยทางคลินิกที่ผ่านมา ยังไม่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการพยายามรักษาระดับความเข้มข้นของเมลาโทนิให้มีลักษณะใกล้เคียงกับระดับความเข้มข้นตามธรรมชาติ ให้ประโยชน์ด้านการรักษาพยาบาลผู้ป่วยกลุ่มเป้าหมาย ในทางตรงกันข้ามขนาดของเมลาโทนิที่แสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการลดอาการข้างเคียงและ/หรือเพิ่มการรอดชีวิต เป็นขนาดบริหารทางรับประทานที่ให้ระดับความเข้มข้นของเมลาโทนิสูงกว่าระดับที่หลังจากต่อมไพเนียลหลายร้อยเท่าตัว นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการบริหารอื่นๆ การรับประทานเมลาโทนิยังเหนือกว่าทั้งในด้านค่าใช้จ่าย ต้นทุนของการพัฒนาสูตรตำรับ และความสะดวกในการใช้

แนวทางการจัดการกับปัญหาการถูกทำลายจากเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในการวิจัยนี้ อาศัยการตั้งสมมุติฐานจากองค์ความรู้ด้านคุณสมบัติทางเคมี-กายภาพ และเภสัชจลนศาสตร์ของเมลาโทนิเมื่อคำนึงถึงขนาดที่เลือกใช้ในการวิจัยนี้ (10 และ 20 มิลลิกรัม) และค่าการละลายน้ำของเมลาโทนิ 1.2 – 3.2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (Shida et al., 1994; Kikwai et al., 2002) แล้วไม่นำพบปัญหาด้านการละลายที่ไม่สมบูรณ์ของเมลาโทนิเมื่อให้รับประทานพร้อมกับน้ำ 1 แก้ว รวมทั้งเมลาโทนิยังมีความสามารถในการแพร่ผ่านผนังลำไส้เล็กได้ดี จากการศึกษาในแบบจำลองของเซลล์ Caco-2 (Yeleswaram et al., 1997) ปัญหาชีวประสิทธิผลต่ำ และความแปรปรวนที่สูงมากระหว่างบุคคล หลังการรับประทานเมลาโทนิมาจากกระบวนการเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะดูดซึมเข้าสู่ร่างกายที่มีลักษณะอิ่มตัวได้ (saturable first pass metabolism) (Konsil, 1997; Yeleswaram et al., 1997) ซึ่งหมายถึง สัดส่วนของการเกิดเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจะมีค่าลดลงตามขนาดยา และความเร็วในการดูดซึมที่สูงขึ้น ซึ่งเป็นลักษณะของเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เป็นเชิงเส้น (nonlinear pharmacokinetics) การรับประทานสูตรตำรับออกฤทธิ์เนิ่นนานของเมลาโทนิในขนาดต่ำจะสูญเสียเมลาโทนิไปกับเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นก่อนที่ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในสัดส่วนที่สูงมากเมื่อเปรียบเทียบการให้ทันที (immediate release) การศึกษาจึงเลือกที่จะพัฒนาสูตรตำรับของเมลาโทนิแบบรับประทาน ในรูปแบบที่ละลายทันที และให้อัตราการดูดซึมที่เร็ว

เมลาโทนิในกระแสโลหิตจะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว โดยกระบวนการเมแทบอลิซึม (6-hydroxylation) ได้เมแทบอลิท์ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา 6-hydroxymelatonin ที่จะถูกเชื่อมต่อ (conjugation) กับ sulfate หรือ glucuronide ซึ่งจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ในขณะที่บางส่วนของ เมลาโทนิจะถูกเปลี่ยนแปลงไปโดยกระบวนการ O-demethylation ได้ O-demethylmelatonin เมแทบอลิซึมของเมลาโทนิในร่างกายของคนแสดงในรูปที่ 2



**รูปที่ 2** เมแทบอลิซึมของเมลาโทนิน 1 = เมลาโทนิน (MW = 232), 2 = 6-hydroxymelatonin, 3 = 6-hydroxymelatonin sulphate (MW = 328), 4 = 6-hydroxymelatonin glucuronide, 5 = N-acetyl-N-formyl-5-methoxykynurenamine, 6 = N-acetyl-5-methoxykynurenamine, 7 = N-acetylserotonin, 8 = cyclic 2-hydroxymelatonin (Arendt, 1995)

### ฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของเมลาโทนิน

เมลาโทนินสามารถ neutralize hydroxyl radical ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่มีความเป็นพิษต่อเซลล์สูง ได้ดีกว่า reduced glutathione ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันที่ร่างกายสังเคราะห์ขึ้น และได้ดีกว่า mannitol ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันที่พบได้ในพืช (Tan et al., 1993; Bromme et al, 2000) นอกจากนี้ยังสามารถกำจัด peroxy radical ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่ถูกสร้างขึ้นในระหว่างกระบวนการออกซิเดชันของ polyunsaturated acids ได้มีประสิทธิภาพดีกว่าวิตามินอี และยิ่งดีกว่า trolox ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามินอีที่ละลายได้ในน้ำ ถึง 2 เท่า (Pieri C et al., 1994)

ในกรณีของออกซิเจนเดี่ยว (singlet oxygen) ซึ่งแม้ว่าจะไม่ใช่อนุมูลอิสระเนื่องจากไม่มีอิเล็กตรอนที่ไม่ครบคู่ (unpaired electrons) แต่จัดเป็น reactive oxygen species ที่มีพิษต่อเซลล์ พบว่าเมลาโทนินสามารถยับยั้งการทำลายของเซลล์จากการกระตุ้นของออกซิเจนเดี่ยวได้ (Sewerynek et al., 1996) รวมถึงลดการทำลายของหน่วยระบบประสาทในสมอง (cerebellar neurons) ของหนูหลังจากที่มีการกระตุ้นให้เกิดออกซิเจนเดี่ยว (Cagnoli et al, 1995) เมลาโทนินยังสามารถกำจัด nitric oxide ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่สร้างโดย inducible nitric oxide synthase (iNOS) โดยปริมาณ nitric oxide ที่มากเกินไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่มีพิษต่อเซลล์ได้ (Noda et al, 1999; Blanchard et al, 2000) ในขณะเดียวกัน เนื่องจากความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase เป็นตัวกำหนดปริมาณของ nitric oxide ที่สร้างขึ้น ดังนั้น nitric oxide synthase จึงจัดเป็น pro-oxidative enzyme และการลดการทำงานดังกล่าวจะถือว่ามีฤทธิ์เป็นสารต้านออกซิเดชัน ซึ่งหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเมลาโทนินยับยั้งการทำงานของ nitric oxide synthase ด้วย (Bettahi et al, 1996)

นอกจากเมลาโทนินจะมีฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระแล้ว ยังสามารถกระตุ้นเอนไซม์ที่สร้างหรือเปลี่ยนแปลง reactive oxygen intermediates ได้ ดังนั้นจึงเพิ่มความสามารถในการป้องกันอนุมูลอิสระได้ ซึ่ง superoxide dismutase จัดเป็น antioxidative enzyme ที่สำคัญ เนื่องจากสามารถเปลี่ยน superoxide anion radical ไปเป็น hydrogen peroxide ได้ โดยเมลาโทนินสามารถเพิ่มปริมาณ manganese และ copper superoxide dismutase ในเซลล์ได้ (Kotler et al, 1998) นอกจากนี้ เมลาโทนินยังสามารถกระตุ้น glutathione ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชัน โดยการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ glutathione peroxidase ซึ่งเปลี่ยนแปลง hydrogen peroxide ให้เป็นน้ำ (Barlow-Walden et al, 1995; Pablos MI, et al, 1998) ซึ่งทั้งหมดนี้ช่วยเสริมฤทธิ์การป้องกันอนุมูลอิสระของเมลาโทนิน

การศึกษาทั้งหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง ยังแสดงให้เห็นว่าเมลานินสามารถลดการเกิดออกซิเดชันของไขมันได้ โดยพบว่ามีประสิทธิภาพในการลด lipid peroxidation ได้ดีกว่าวิตามินอี และวิตามินซี (Montilla et al, 2001; Guttekin et al, 2001) นอกจากนี้ พบว่าเมื่อให้เมลานินร่วมกับวิตามินอี วิตามินซี หรือ desferrioxamine ซึ่งเป็น metal chelator ทำให้มีฤทธิ์ในการป้องกัน oxidative damage มากขึ้น (Gitto et al, 2001)

### ฤทธิ์ของเมลานินในการลดอาการไม่พึงประสงค์จากเคมีบำบัด

การเกิดอาการข้างเคียงหรือพิษของเคมีบำบัด ส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ (free radical) และการเพิ่ม oxidative stress ดังนั้นสารที่มีฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ และต้านออกซิเดชัน จึงน่าจะมีส่วนสำคัญในการลดอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัดที่เกิดในเซลล์ปกติได้ ซึ่งในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาสารต้านอนุมูลอิสระหลายตัว เช่น วิตามินซี วิตามินอี เมลาโทลิน และ กรดไลโปอิก (lipoic acid) เป็นต้น (Rock, DeMichele, 2003) โดยการศึกษาส่วนใหญ่ให้ผลที่ดีในสัตว์ทดลอง แต่ข้อมูลการศึกษาในคนไม่ชัดเจน หรือไม่พบผลลดอาการข้างเคียงดังกล่าว ซึ่งมีเฉพาะ เมลาโทลินที่มีรายงานทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง และในคนว่าสามารถกำจัดอนุมูลอิสระ มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน และลดการถูกทำลายของเซลล์ได้ (Reiter et al., 1996, 1997; 2000; 2001)

ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมลานินสามารถลดพิษต่อหัวใจ (Morishima et al., 1998; Lissoni et al., 1999; Wahab et al., 2000; Xu et al., 2001; Xu and Ashraf, 2002; Dziegiel et al., 2002; Liu et al., 2002; Kocak et al., 2003; Sahna et al., 2003; Balli et al., 2004; Ahmed et al., 2005; Kim et al., 2005) พิษต่อไตจากยา (Montilla et al., 1997; Sener et al., 2000; 2004; Hara et al., 2001; Dziegiel et al., 2002; Aydin et al., 2003; Jahovic et al., 2003) และพิษต่อปอด (Genovese et al., 2005) และเนื่องจากเมลานิน ออกฤทธิ์ต้านกระบวนการเกิดมะเร็ง ทำให้ลดอาการแทรกซ้อนของมะเร็ง ซึ่งสามารถช่วยในการรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) ของผู้ป่วยมะเร็งได้ดีขึ้น ตัวอย่างเช่น อาการผอมแห้งจากโรคมะเร็ง (neoplastic cachexia) ซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างจากภาวะโภชนาการไม่สมส่วน (malnutrition) จากสาเหตุอื่นๆ เนื่องจากมักจะเกิดจากการหลั่งของ tumor necrosis factor (TNF) ที่มากกว่าผิดปกติในผู้ป่วยมะเร็ง การศึกษาในสัตว์ทดลองและการศึกษาทางคลินิกอื่นๆ แสดงให้เห็นว่าเมลานิน ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่อในระบบประสาท (neuroendocrine) สามารถยับยั้งการหลั่ง TNF และลดภาวะผอมแห้งจากโรคมะเร็ง (Lissoni et al., 1994)

การศึกษาผลการลดอาการข้างเคียงในคนยืนยันข้อมูลที่พบในสัตว์ทดลอง โดยพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่ใช้เมลานินร่วมด้วยมีรายงาน ของน้ำหนักตัวที่ลดลง (weight loss) มากกว่า 10% ที่ระยะเวลา 3 เดือน น้อยกว่า และพบระดับ TNF ลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ (Lissoni et al, 1996) ในขณะที่รายงานการวิจัยทางคลินิกด้วยรูปแบบการสุ่ม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ มากกว่า 500 คน เปรียบเทียบการให้เมลานินร่วมกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา กับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและ/หรือรังสีรักษาเดี่ยวๆ พบว่ากลุ่มที่ใช้เมลานินร่วมด้วยมีรายงานอาการข้างเคียงน้อยกว่าในเรื่อง การกดไขกระดูก (23%) โดยเฉพาะภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) (15-22%) ภาวะผอมแห้ง (21%) ภาวะปากอักเสบ (20%) พิษต่อระบบประสาทรับความรู้สึก (11-17%) พิษต่อหัวใจ (7-8%) พิษต่อไต (3-6%) ผมร่วง (alopecia) (8%) คลื่นไส้ หรือ อาเจียน (8%) และท้องร่วง (diarrhea) (6-14%) (Lissoni et al., 1997; 1999; 2002) ซึ่งการลดอาการข้างเคียงดังกล่าวเป็นผลจากการยับยั้งอนุมูลอิสระ ร่วมกับกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะอื่นๆของเมลานิน เช่น การมีฤทธิ์สร้างเกล็ดเลือด (thrombopoietic property) ซึ่งมีส่วนในการลดอาการเกล็ดเลือดต่ำ ผลบำรุงเลี้ยงเซลล์ประสาท (neurotrophic activity) ที่ช่วยป้องกัน apoptosis ของเซลล์ประสาท ซึ่งมีผลในการลดพิษต่อระบบประสาทรับความรู้สึก และการลด TNF ซึ่งช่วยลดภาวะผอมแห้งได้

## ฤทธิ์ของเมลาโทนินในการเพิ่มการตอบสนองของมะเร็ง

ปัจจุบันมีหลักฐานยืนยันฤทธิ์ในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง (oncotic) ของเมลาโทนิน โดยการศึกษาในหลอดทดลอง ใน MCF-7 cell line ที่ได้จากน้ำซึมผ่านเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ของผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะระยะลุกลาม (metastasis) พบว่าเมลาโทนินมีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ เพิ่มจำนวนเซลล์ที่เข้าสู่ apoptosis และยับยั้งการกระจายของเซลล์มะเร็ง (metastatic cell) นอกจากนี้พบว่า ระดับความเข้มข้นของเมลาโทนินที่ 1 nmol/L ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) ในขนาดที่ต่ำกว่าปกติ สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ใน MCF-7 cell lines ได้มีประสิทธิภาพกว่าการใช้เมลาโทนินหรือเคมีบำบัดเดี่ยวๆ (Blask, 1993) ซึ่งฤทธิ์ในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง และ ทำลายเซลล์ที่เป็นมะเร็ง (cytotoxic effects) ของเมลาโทนินยังมีการศึกษาและยืนยันในมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งผิวหนัง (melanoma) มะเร็งรังไข่ (ovarian carcinoma) มะเร็งในระบบประสาท (human neuroblastoma) เนื้องอกที่ต่อมพิทูอิทารี (pituitary tumor) มะเร็งกล่องเสียง (larynx carcinoma) มะเร็งช่องปาก (oral carcinoma cells) และ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder carcinoma) เป็นต้น (Vijayalaxmi et al.,2002)

ผลการศึกษาในคน มีรายงานล่าสุดใน meta-analysis ของการวิจัยทางคลินิกแบบสุ่มและควบคุม จำนวน 10 การศึกษา ที่มีการใช้เมลาโทนินร่วมกับการรักษามาตรฐานอื่นๆในผู้ป่วยมะเร็ง โดยการศึกษาส่วนใหญ่ใช้ขนาดเมลาโทนินในช่วง 10 ถึง 40 มิลลิกรัม และให้แบบรับประทานวันละครั้งเวลาเย็น พบว่า เมลาโทนินลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตที่เวลา 1 ปี (one-year survival) ได้ 34% (relative risk: 0.66, 95% confidence interval: 0.59 – 0.73) และไม่พบรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้เมลาโทนิน (Mills et al, 2005)

อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหมดที่ใช้ในการวิเคราะห์แบบ meta-analysis ดังกล่าวมาจากโรงพยาบาลในเครือข่ายเดียวกัน และยังไม่มีการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบกับยาหลอก และใช้การปกปิด จึงยังต้องมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวในรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมมากยิ่งขึ้น กล่าวคือ ออกแบบให้มีการป้องกันความลำเอียงในการวิจัยทางคลินิก โดยการใช้การสุ่ม การปกปิด และตัวเปรียบเทียบทั้งกับยาหลอกและขนาดที่แตกต่างกันของเมลาโทนิน รวมทั้งจุดยุติที่ทางห้องปฏิบัติการที่มีลักษณะเป็นรูปธรรม (objective) และวัดได้ เช่น ระดับความเข้มข้นของเมลาโทนิน และเมแทบอลิไตน์ของเหลวชีวภาพ

## ฤทธิ์ของเมลาโทนินในการเพิ่มคุณภาพชีวิต

ผลของเมลาโทนินในการลดอาการข้างเคียงจากเคมีบำบัดมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย ซึ่งการวิจัยทางคลินิกที่ใช้การสุ่มและควบคุม ในผู้ป่วยมะเร็งหลายการศึกษา เปรียบเทียบการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา กับการใช้เมลาโทนินร่วมด้วย พบรายงานอาการข้างเคียงน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ใช้เมลาโทนิน (Lissoni, et al., 1999) ซึ่งเมลาโทนินถูกนำไปใช้เป็นการรักษาแบบ ประคับประคอง ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจายในโรงพยาบาลบางแห่งในประเทศยุโรป อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหมดที่มีรายงานในปัจจุบันเป็นการศึกษาที่ไม่มีการปกปิด และส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มที่ผู้วิจัยหลักเดียวกัน จึงยังควรมีการศึกษาในกลุ่มประชากรอื่นๆที่แตกต่างกันไป และในรูปแบบที่เหมาะสมยิ่งขึ้น โดยเฉพาะการใช้ การปกปิดสองทาง (double-blind) การควบคุม และเปรียบเทียบกับยาหลอก เพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของข้อมูล

ผลลัพธ์ด้านคุณภาพชีวิตเป็นจุดยุติหลักที่สำคัญของผู้ป่วยมะเร็ง เนื่องจากเป็นจุดยุติที่สะท้อนถึงประสิทธิภาพการรักษาที่ได้ผลและความปลอดภัยในการใช้เคมีบำบัดในผู้ป่วย ซึ่งองค์การอาหารและยาหลายประเทศยุโรป และสหรัฐอเมริกา กำหนดให้ต้องมีการประเมินผลลัพธ์ด้านคุณภาพชีวิตในยาใหม่ที่จะขึ้นทะเบียนในการรักษา มะเร็ง อย่างไรก็ตาม ผลของเมลาโทนินในการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งนั้น ปัจจุบันมีเพียงรายงานผลในทางอ้อม โดยกล่าวอ้างจากผลการศึกษาของเมลาโทนินในการเพิ่มการตอบสนองของมะเร็ง และลดอาการข้างเคียง

จากเคมีบำบัด ที่เชื่อว่าน่าจะมีผลเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาที่ประเมินผลลัพธ์ด้านคุณภาพชีวิตโดยตรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### การตรวจวิเคราะห์ระดับเมลาโทนินในกระแสเลือด

ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของเมลาโทนินในร่างกายตลอด 24 ชั่วโมง โดยทั่วไปมีประมาณ 0-75 pg/mL หรือ 0-300 pmol/L (Vijayalaxmi et al., 2002) การศึกษาส่วนใหญ่วิเคราะห์ตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยโดยใช้ชุดทดสอบ <sup>125</sup>I radioimmunoassay (Frazer et al. 1983; Ludemann et al., 2001; Dominguez-Rodriguez et al., 2005) เช่น ชุดทดสอบของ Buhlmann Melatonin Direct RIA 01-RK-MDI (Buhlmann, 2005) หรือ ชุดทดสอบอื่นๆ ที่คล้ายกัน ซึ่งชุดทดสอบดังกล่าวได้ถูกออกแบบให้วัดปริมาณเมลาโทนินโดยวิธี double-antibody immunoassay ตามหลักการของ Kennaway G280 antimelatonin antibody โดยใช้ซีรัมประมาณ 800  $\mu$ L ต่อตัวอย่างและตัวควบคุม วิธี radioimmunological assay สามารถวัดระดับเมลาโทนินในช่วง 1-81 pg/mL โดยมี functional sensitivity หรือ ขนาดต่ำสุดที่สามารถวัดได้ประมาณ 1.3 pg/mL ขึ้นกับบริษัทผู้ผลิตและคุณสมบัติของชุดทดสอบแต่ละชนิด ชุดทดสอบเหล่านี้ส่วนใหญ่มีความแม่นยำภายในการวิเคราะห์ (intra-assay precision) ประมาณ 6.7% ในขณะที่มีความแม่นยำระหว่างการวิเคราะห์ (inter-assay precision) ประมาณ 10.4%

การศึกษาที่มีการวัดระดับของเมลาโทนินหลังจากให้เมลาโทนินในรูปแบบผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ส่วนใหญ่เป็นการใช้เมลาโทนินเพื่อช่วยให้นอนหลับ โดยใช้เมลาโทนินในขนาด 1 – 5 มิลลิกรัม พบระดับความเข้มข้นของเมลาโทนินในเลือดอยู่ในช่วง 500 – 27,240 pg/mL ซึ่งมากกว่าขนาดปกติที่พบในร่างกาย 27 – 300 เท่า (ตารางที่ 1) ซึ่งแม้ว่าจะสามารถเจือจางซีรัมให้อยู่ในช่วงที่ชุดทดสอบสามารถวิเคราะห์ได้ (นั่นคือ 1-81 pg/mL) แต่เนื่องจากชีวประสิทธิผลของเมลาโทนินในอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกแต่ละคนมีความแตกต่างกัน 99 – 63% (Fourtillan et al., 2000) ทำให้ต้องเจือจางความเข้มข้นในช่วง 2 – 10,000 เท่า (DeMuro et al., 2000) โดยใช้วิธีการทดสอบซ้ำๆ ในแต่ละความเข้มข้น จนได้ความเข้มข้นในช่วงที่ชุดทดสอบสามารถวิเคราะห์ได้ ในขณะที่การศึกษานี้จะให้ผู้ป่วยรับประทานเมลาโทนินในขนาด 10 – 20 มิลลิกรัม ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ใช้ช่วยให้นอนหลับ และการวิเคราะห์ด้วยชุดทดสอบแต่ละครั้งใช้ค่าใช้จ่ายประมาณ 400 บาท ดังนั้น วิธีวิเคราะห์โดยใช้ชุดทดสอบ radioimmunological assay จะทำให้ค่าใช้จ่ายค่อนข้างมาก และไม่เหมาะกับการศึกษานี้

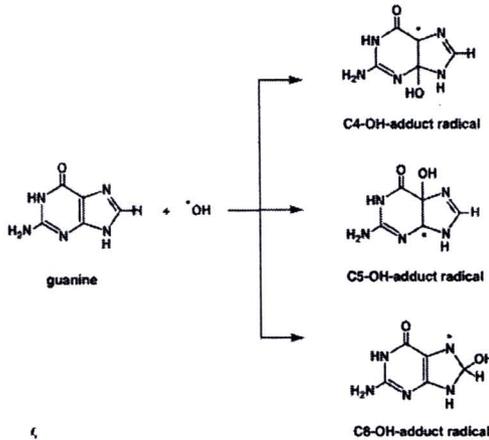
การวิเคราะห์ระดับเมลาโทนินโดยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) เป็นอีกวิธีหนึ่งที่มีการใช้ (Harumi, 2000) ซึ่งใช้ได้กับตัวอย่างที่มีระดับของเมลาโทนินสูง การศึกษานี้จะต้องมีการตรวจสอบ (calibrate) วิธีการวิเคราะห์ และปรับแต่งวิธีการวิเคราะห์ให้ได้มาตรฐานก่อนนำมาใช้

### การตรวจวัดภาวะเครียดออกซิเดชัน

Lipid peroxidation เป็นกระบวนการที่เกิดจากการทำลายโมเลกุลไขมัน โดยเฉพาะไขมันประเภท polyunsaturated fatty acids (PUFAs) โดยอนุมูลอิสระ ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการ lipid peroxidation ถูกใช้เป็นพารามิเตอร์เพื่อศึกษาการทำลายของอนุมูลอิสระ โดย 8-isoprostane (8-epi-PGF<sub>2</sub> $\alpha$ ) เป็นหนึ่งใน F<sub>2</sub>-isoprostanes ซึ่งเป็นกลุ่มของอนุพันธ์ที่มีโครงสร้างคล้ายกับ prostaglandin (PGF<sub>2</sub>) และเป็นตัวชี้วัดที่ใช้มีการศึกษามาก เพื่อใช้ระบุ ภาวะ lipid peroxidation ทั้งหมดที่เกิดขึ้นในร่างกาย (Loeckie L, et al., 1999)

นอกจากนี้ 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) จัดเป็นตัวชี้วัดสำคัญที่แสดงถึงการทำลายโครงสร้าง DNA จากอนุมูลอิสระที่เกิดโดยปฏิกิริยาที่อาศัยเอนไซม์เฉพาะ (specific enzymatic cleavage) หลังจากที่ยอนุมูลอิสระเหนี่ยวนำให้เกิดปฏิกิริยา 8-hydroxylation ณ ตำแหน่งเบสกวานีน (guanine) ทั้งใน DNA ของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial DNA) และใน DNA ของนิวเคลียส (nuclear DNA) ในรูปของ DNA adduct (Cooke, M.S., et al.,

2000) เนื่องจากเบสกวีนีนมีความไวสูงต่อการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันและพบว่าตำแหน่งที่ 8 บนเบสกวีนีนเป็นตำแหน่งที่การเติม hydroxyl group (hydroxylation reaction) เกิดขึ้นได้ง่ายที่สุด (รูปที่ 4) ดังนั้นการเกิดขึ้นของ 8-OHdG จึงเป็น DNA adduct ที่พบได้มากที่สุด



รูปที่ 3 : แสดงการเกิดขึ้นของอนุพันธ์ของเบสกวีนีนจากปฏิกิริยาการเติมหมู่ไฮดรอกซิล (Hydroxylation reaction) โดยอนุมูลอิสระ

การตรวจวัดระดับ 8-OHdG เป็นที่ยอมรับว่าสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดที่มีความไวที่แสดงถึงการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันในร่างกายจากสาเหตุต่างๆ ที่มีการทำลายโครงสร้าง DNA โดยอนุมูลอิสระ

ตารางที่ 1 ระดับเมลาโทนินในเลือด หลังจากให้เมลาโทนินในขนาดต่างๆ

Study	ขนาดและรูปแบบของเมลาโทนิน	ระดับความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด (pg/mL)	หมายเหตุ เวลา ณ ระดับความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุด
Epstein	0.1 to 0.3 mg daytime	Normal nighttime levels	
DeMuro et al.	2mg oral	2175 ± 1645	
	4mg oral	5766 ± 2731	
	2 mg IV	96,850 ± 55,024	
Meeking et al.	5mg oral	1638 ± 61.9	At 30 minutes
Kovacs et al.	3 mg oral	4,701 ± 6415 (range 940-27,240)	At 60 minutes, 28 fold variation among subjects
Vakkuri et al.	100 mg oral	108,750 (435 nmol/L)	At 60 minutes
Waldhauser et al.	80 mg oral in gelatine capsule	6,300-54,000 (350-10,000 normal nighttime levels)	60-150 minutes
Aldhous et al.	2 mg oral in gelatine or corn oil	3-4 times	30-60 minutes
Wei-Li et al.	0.5 mg oral	480-9200 (2-39 nmol/L)	



## ความปลอดภัยของเมลาโทนิน

เมลาโทนินถูกนำมาศึกษาวิจัยทางคลินิกอย่างจริงจังมากกว่า 40 ปี และมีประวัติความปลอดภัยในการใช้ที่ดีในทางคลินิก และมีการทดลองพิษวิทยาทั้งในระดับเฉียบพลัน (acute) รองเฉียบพลัน (subacute) รองเรื้อรัง (subchronic toxicity) เรื้อรัง (chronic) และไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง (noncarcinogenicity) ไม่ปรากฏว่าเมลาโทนินมีฤทธิ์เปลี่ยนแปลงพันธุกรรม (mutagenicity) ในทางตรงข้ามเมลาโทนินออกฤทธิ์ต้านการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม (antimutagenicity) และต้านการขยายตัวของเซลล์ (antiproliferation) (CAS No. 73-31-4, Technical Resources International, Inc. for NCI, 1996; National Toxicity Program, 2001) การศึกษาในสัตว์ทดลองไม่สามารถกำหนดขนาดยาที่ทำให้สัตว์ทดลองตาย (LD50) ในร้อยละ 50 ได้ และการศึกษาขนาดยาสูงถึง 800 mg/kg ในหนู กระต่าย แมว และสุนัข ก็ไม่พบความเป็นพิษ (Vijayalaxmi, 2002) ส่วนการศึกษาในคนไม่พบอาการข้างเคียงในการใช้เมลาโทนินขนาด 1-300 มิลลิกรัม และไม่พบอาการข้างเคียงที่ร้ายแรงของการให้เมลาโทนินขนาด 10 มิลลิกรัม เป็นเวลา 28 วัน (Sebra et al., 2000) รวมถึงในการใช้เมลาโทนินสูงถึง 1 กรัมเป็นเวลา 30 วัน (Nordlund, 1977)

อาการข้างเคียงของเมลาโทนินที่มีรายงานส่วนใหญ่จะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์สงบระงับ โดยเฉพาะการใช้ยาในเวลากลางวัน ซึ่งทำให้เกิดอาการสับสน อ่อนเพลีย และง่วงนอน (Rogers et al., 1998) อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ในผู้ป่วยมะเร็งมักให้เมลาโทนินในเวลากลางคืน เพื่อลดอาการข้างเคียงดังกล่าว ส่วนอาการข้างเคียงทั่วไปอื่นๆ ที่มีรายงานในการใช้เมลาโทนิน ได้แก่ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ผื่น ระบายเคืองกระเพาะอาหาร ผื่นร้าย (Malhotra S, et al., 2004) จากรายงาน meta analysis ทั้งหมดที่ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งไม่พบรายงานอาการข้างเคียงของเมลาโทนิน แม้ในการศึกษาระยะยาวที่ใช้เมลาโทนินขนาด 20 มิลลิกรัม เป็นเวลาถึง 5 ปี (Lissoni et al, 2003) ในขณะเดียวกันการใช้เมลาโทนินในขนาดสูงเพื่อคุมกำเนิดในผู้หญิง 1,400 คน ด้วยเมลาโทนินขนาด 75 มิลลิกรัมวันละครั้งเป็นเวลา 4 ปีก็ไม่พบรายงานอาการข้างเคียง (Silman, 1993)