



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

- เม.ย.-มิ.ย. 2525
- ปีที่ 4 เล่มที่ 2
- Apr. - Jun. 1982
- Vol. 4 No. 2

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ EDITOR

บพิตร กลางกลียา

Borpit Klangkalya

รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITORS

จงกล นุชขวัญ
ชัยชาญ แสงดี
นพมาศ วงวิทิตเดชา

Chongkol Nookhwun
Chaichan Sangdee
Noppamars Wongwitdecha

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กาญจนา เกษสอาด
จินตนา สัตยาศัย
จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
ทัศนัย สุริยจันทร์
ประกร จุฑะพงษ์
พรเพ็ญ เปรมโยธิน
พลวัต เจริญวาสิน
เมธี สรรพานิข
ลัดดาวัลย์ สันญะปรีดากุล
วรา พานิชเกรียงไกร
วัฒนา คนธคามิ
วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์
สมเกียรติ ทาจำปา
สุรวุฒ ปริชาชนนท์
อัมพวัน อภิสิริยะกุล
อำนวยการ ธีราพันธ์

Kanchana Ketsa-ard
Jintana Sattayasai
Jutamaad Satayavivad
Dhasanai Suriyachan
Prakorn Chudapongse
Pornpen Pramyothin
Polavat Chennavasin
Methi Sunbhanich
Laddawan Sunyapridakul
Vara Panichkriangkrai
Watana Konthicami
Vichitr Lapagasemthip
Somkiat Tachampa
Surawut Prichanont
Amphawan Apisariyakul
Amnuay Thithapandha

ผู้จัดการ MANAGER

ชัยณรงค์ เชิดชู

Chainarong Cherdchu

ผู้ช่วยผู้จัดการ ASSISTANT MANAGER

สุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช

Supen Patarakitvanich

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กท. ๑๐๔๐๐
โทร. ๒๔๒๔๑๑ ต่อ ๒๑๐

Department of Pharmacology
Pramongkutklao College of Medicine
Rajavithi Road Bangkok 10400
Tel. 2828181 Ext. 210

พิมพ์ที่ PRINTED AT

กิจสยามการพิมพ์
๑๑/๑๖ ซอยสมบุญสุข
ถนนประชาชื่น โทร. ๕๕๕๒๖๒๐

อติสรณ์ พุ่มชูศรี
ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา ๒๕๒๔

Kitsiam Press
11/16 Soi Somboonsuk
Phachachuen Road Bangkok Thailand
Tel. 5852620
Atison Phumchoosri



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

ที่ปรึกษา

รศ. ดร. จีรวัดก์ สดawangศ์วิวัฒน์
รศ. นพ. บุญเชื้อ ธรณินทร์
พ.อ. สุนันท์ โรจนวิภาต
รศ. พญ. พาณี เตชะเสน
พลตรี พิศาล เทพสิทธิ์
ศจ. ประสบ บุรณมานัส

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ดร. อุดม จันทราภักดิ์ศรี

อุปนายก

รศ. นพ. ไพโรจน์ ศิริวงษ์

ผู้รั้งตำแหน่งนายก

พ.ท. ดร. หัตถ์ชัย สุริยจันทร์

เลขาธิการ

ผศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์

ผู้ช่วยเลขาธิการ

ผศ. ยุพิน สังวรินทะ

เหรัญญิก

ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ปฎิคม

รศ. น.สพ. คาณิศ ทริตยานนท์

นายทะเบียน

ผศ. มยุรี หาญตระกูล

ประธานฝ่ายวิชาการ

รศ. ดร. อำนวย ธีรพันธุ์

บรรณาธิการวารสาร

พ.ด. ดร. บพิตร กลางกัลยา

กรรมการ

ดร. ภักดี โพธิศิริ

รศ. ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ

ผศ. ดร. ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ

ADVISORY COMMITTEE

Chiravat Sadavongvivad
Boonchua Dhorrarintra
Sunan Rojanavipat
Panee Tejasen
Pisarn Tapesitha
Prasob Buranamanas

EXECUTIVE COMMITTEE

President

Udom Chantharakasri

Vice-President

Pairojana Sirivongs

President Elect

Dhasanai Suriyachan

Secretary-General

Jutamaad Satayavivad

Deputy Secretary-General

Yupin Sanvarinda

Treasurer

Porpen Pramyothin

Reception Secretary & Public Relation

Danis Davitiyananta

Registrar

Mayuree Hantrakul

Chairman of Scientific Section

Amnuay Thithapandha

Editor

Borpit Klangkalya

Members

Pakdee Pothisiri

Oraphan Matangkasombat

Prasert Songkittiguna

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ ๔ เล่มที่ ๒ เม.ย.-มิ.ย. ๒๕๒๕

Vol. 4 No. 2 Apr.-Jun. 1982

สารบัญ CONTENTS

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 61 Histamine-Induced Release of Endogenous Catecholamines
in Rat Atria.
Jutamaad Satayavivad, Alexis Adler and Edward B. Kirsten

บทความปริทัศน์ REVIEW ARTICLE

- 77 Toxic Substances from Mushrooms.
Dhasana Suriyachan
- 95 การใช้ยารักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีน
บพิตร กลางกลยา
Drug Therapy in Narcotic Detoxification.
Borpit Klangkalya

บทบรรณาธิการ EDITORIAL

- 115 กฎที่ไม่ควรพิสูจน์
จิรวัดก์ สดาวงศ์วิวัฒน์
Laws that Should Not be True in Pharmacology.
Chiravat Sadavongvivad

อภิธานทนาการ

จาก .

บริษัท เบ็ทเทอร์ฟาร์มา จำกัด

ผู้ผลิต และ จำหน่าย

ยาสัตว์ อาหารเสริม พรีเม็กซ์ วัคซีน สำหรับสัตว์เลี้ยงทุกชนิด

สำนักงาน : 1-7 ถนนยุค 2 (สวนมะลิ) กรุงเทพฯ 10100

โทร. 2231371-9

โรงงาน : 41/3 ถนนเพชรดิ้งส์ ต.บางยอ อ.พระประแดง

จ.สมุทรปราการ โทร. 4626586-7, 4627886-7

วารสารเภสัชวิทยา

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วารสารทางวิชาการราย 3 เดือน กำหนดออกปีละ 4 เล่ม

ถ้าท่านสนใจ: ความก้าวหน้าทางวิชาการ " เภสัชวิทยา-วิทยาศาสตร์การแพทย์-
วิทยาศาสตร์แขนงอื่นที่เกี่ยวข้อง "

ว่าจะทำให้เกิดประโยชน์ต่อการนำมาใช้ได้มากน้อยเพียงใด ฯลฯ

โปรดบอกรับเป็นสมาชิกวารสาร โดยติดต่อทางไปรษณีย์ หรือโดยตรงที่

ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

315 ราชวิถี พญาไท

กทม 10400

สมาชิกท่านใด: เปลี่ยนนาม ย้ายที่อยู่ หรือไม่ได้รับวารสารและมีข้อแนะนำ

โปรดแจ้งโดยตรงกับ: ผู้จัดการวารสาร

โทร. 2828181 ต่อ 210

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า _____

ที่อยู่ _____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ _____ ฉบับที่ _____ เป็นต้นไป รวม _____ ปี _____ ฉบับ
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคาร ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"

ส่งจ่าย ณ ป.พ. สนามเป้า หรือ _____

เป็นจำนวนเงิน _____ บาท มาเป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____

(_____)

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา

อัตราบอกรับปีละ 60 บาท

3. นิสิต/นักศึกษา

อัตราบอกรับปีละ 30 บาท

4. ต่างประเทศ(รวมค่าส่ง)

อัตราบอกรับปีละ US \$ 20.00

หรือ US \$ 35.00/ 2 ปี

25-26

26-27

27-28

28-29

29-30

หมายเลข _____

ORIGINAL ARTICLE

HISTAMINE-INDUCED RELEASE OF ENDOGENOUS CATECHOLAMINES IN RAT ATRIA

Jutamaad Satayavivad*, Alexis Adler and Edward B. Kirstent†

*Department of Pharmacology, College of Physicians & Surgeons
Columbia University, New York, N.Y. 10032*

SUMMARY

The chronotropic and inotropic actions of histamine were recorded from rat atria. Histamine (5×10^{-4} to 10^{-3} M) produced only the positive chronotropic action whereas at higher concentrations ($>2.5 \times 10^{-3}$ M), a biphasic response characterized by a brief reduction in heart rate followed by a gradual increase in heart rate was observed in spontaneously beating right atria. Similar results were obtained when studying the inotropic actions of histamine on the paced left atria.

Propranolol (10^{-6} M) and reserpine abolished the positive chronotropic and inotropic but not the negative chronotropic and inotropic actions of histamine. Diphenhydramine at a concentration of 5×10^{-7} M, which failed to block the positive chronotropic action of norepinephrine, was effective in blocking the positive chronotropic action of histamine. Metiamide (5×10^{-5} M) failed to alter the cardiac actions of histamine. We suggest that the cardiac stimulant actions of histamine in rat atria are the result of released-endogenous catecholamines.

Histamine alters the electrical and mechanical functions of isolated hearts of various species including, cat (1,2), rabbit (1-3), guinea pig (2,4-6) and frog (7). Unlike the information available from other species, the observations of the cardiac actions of histamine in rat atria are very few and not consistent. For example, in Langendorff

* To whom correspondence should be addressed; present address: Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok.

† Present address: Knoll Pharmaceutical Company, 30 North Jefferson Road, Whippany, New Jersey 07981.

preparations, it has been reported that histamine produces negative inotropic and chronotropic actions (6), negative inotropic followed by marked positive inotropic action (8,9) and in isolated spontaneously beating right atria, a positive chronotropic action (10).

At present it is generally believed that the cardiac stimulant actions of histamine are mediated by its direct action on specific histamine receptors (2,5,11). However, in rats, it has been suggested that the effects of histamine were mainly a result of catecholamine release (8,9). Later it was reported that histamine released catecholamines in the dog heart-lung preparation, but only at high concentrations (12).

In the present work, we attempted to resolve these conflicting reports by using paced left atria to study the inotropic action of histamine and spontaneously beating right atria for studying the chronotropic action. Pharmacological intervention, including the use of reserpine, propranolol and antihistaminic agents were also employed in this study to elucidate whether the cardiac actions of histamine observed in rat atria were mediated by specific histamine receptors or by release of endogenous catecholamines.

MATERIALS AND METHODS

General

Experiments were performed on isolated left and right atria from Sherman rats (250-300 g) of either sex. Rats were sacrificed by dislocation of the neck. The hearts were removed quickly and placed in a saturated 95% O₂ and CO₂ Kreb's solution at ambient temperature (22-24°C). The atria were separated carefully from the ventricles and further divided into right and left atria. The tissue then was suspended vertically in an isolated organ bath (5 ml volume) containing a Kreb's solution of the following composition (mM): 118 NaCl, 4.7 KCl, 0.4 MgSO₄, 1.2 KH₂PO₄, 2.8 CaCl₂·2H₂O, 25 NaHCO₃, 11 glucose. The bathing solution

was maintained at 35° C and was bubbled with a 95% O₂, 5% CO₂ mixture. The pH of the solution was measured before and after the addition of drug solutions and ranged between 7.3 - 7.4.

Experimental Procedure

Isometric contraction was measured with a force displacement transducer (Grass FT-03) and recorded on a curvilinear recorder (Grass 79B). A preload of 0.75 g was applied to both right and left atria. Square wave pulses of 1 msec duration, double threshold voltage and at a frequency of 270 beats/min were applied across bipolar platinum electrodes to pace the left atria. The frequency of spontaneous contractions of the right atria was measured on an oscilloscope.

Isolated atria were allowed to equilibrate for 45 min in the organ bath during which time the bath solution was changed every 10 min. In a few experiments the right and left atria were maintained for about 30 min without changing the bathing solution. No significant changes were observed in either force or rate of contraction. Cumulative dose-response curves were obtained by exposing the tissues to stepwise increments in drug concentration. At the maximum response to each dose the next higher concentration was added. The maximal response to a given drug was reached when a 3-fold increase in concentration failed to elicit a further response.

The concentrations of drugs used to antagonize the cardiac action of histamine were selected based on preliminary trials of each drug at several concentrations. The highest concentration that did not affect either force or rate of contraction was selected. Reserpine (5 mg/kg) was administered intraperitoneally in a single dose 24 hrs before the study to reduce the catecholamine content of the isolated heart (13).

In some experiments the blocking agent (propranolol, diphenhydramine or metiamide) was added to the bath initially for 20 min followed by a change in the bath solution with the same drug concentration added a

second time for 15 min before a cumulative dose response-curve for histamine was obtained. The results were not statistically different from those treated for only 15 min. Since the volume of the bath solution was small (5 ml), care was taken to change the Kreb's solution at specified intervals. Therefore, the minimal effective pretreatment time of 15 min was preferred.

Either single or cumulative doses of histamine were employed in the experiments using the following protocols. If histamine was given in cumulative doses, only a single dose response curve was made for each tissue. When histamine was given in one single dose, the control response was made prior to studying the influence of an antagonist. If the antagonist could block the effect of histamine, then further experiments were performed without a control histamine response to ensure that the antagonism observed was not due to desensitization of the tissue.

Data Analysis

Statistical analysis was performed by using either a paired two-tailed t-test or unpaired two-tailed t-test and a probability of $p < 0.05$ was considered significant. The results were expressed as the mean $\pm$ standard error of the mean. All the chronotropic actions of histamine were plotted as the actual measured heart rate.

Drugs

The following substances were used: histamine dihydrochloride and diphenhydramine (Sigma), reserpine (Ciba), propranolol (Ayerst) and metiamide (Smith, Kline and French). All drugs except reserpine were prepared the day of the experiment in triple distilled water. Concentrations of each drug were determined so that during sequential addition of the drug to the bath, the total volume of the bath solution changed less than 5%.

RESULTS

Chronotropic Action of Histamine

Histamine, in the dose range of $5 \times 10^{-4} \text{M}$ to $6 \times 10^{-3} \text{M}$, was added to the Krebs's solution bathing the spontaneously beating right atria. Two effects of histamine were noted. Histamine $5 \times 10^{-4} \text{M}$ to 10^{-3}M produced only a positive chronotropic action with each dose reaching a maximal chronotropic effect within 3-4 min. At higher concentrations of histamine ($> 2.5 \times 10^{-3}$) a biphasic response was noted. That is, a brief reduction in rate occurred within 1 min, followed by a gradual increase in rate which reached the maximal response within 4-5 min as shown in Fig.1. Associated with this transient fall in heart rate was a decreased force of contraction. Likewise, as the heart rate increased during the second phase of the response the force of contraction increased also.

Chronotropic Action of Histamine: Reserpine Pretreatment

Pretreatment of animals with reserpine was used to reduce cardiac levels of catecholamines prior to testing with histamine. The basal heart rate in the reserpine-treated rats was significantly decreased from untreated control animals ($p < 0.05$). The positive chronotropic action of histamine was abolished by pretreating the animals with reserpine. However, the negative chronotropic action of histamine at doses above $2.5 \times 10^{-3} \text{M}$ remained unaffected by reserpine as demonstrated in Fig. 1.

Chronotropic Action of Histamine: Propranolol

Addition of propranolol (10^{-6}M) to the tissue bath caused a decrease in heart rate which was not significantly different from the basal heart rate prior to the administration of propranolol. Results similar to those seen with reserpine were also observed with propranolol (Fig. 1). That is, only the positive chronotropic action was antagonised by propranolol, whereas the negative chronotropic action of histamine was not affected.

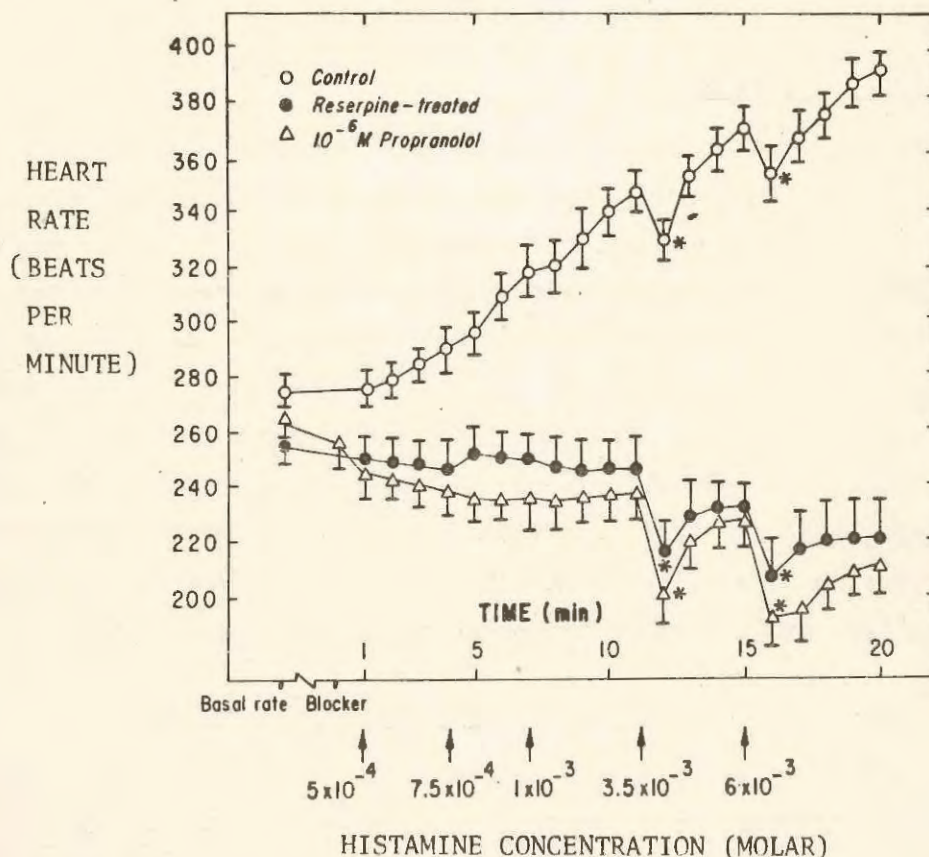


Figure 1 - Effects of reserpine and propranolol on the chronotropic actions of histamine. The chronotropic action of histamine on spontaneously beating right atria at 35° C is shown (O, n=9). Heart rate is displayed on the ordinate and time on the abscissa. Histamine concentrations were added at the time indicated by the arrows. While propranolol (10^{-6} M; Δ ; n=8) and reserpine ($\bullet$; n=6) were effective in blocking the positive chronotropic action of histamine, they failed to block its negative chronotropic actions at high concentrations. The decrease in heart rate following high ($>2.5 \times 10^{-3}$ M) histamine concentrations was statistically significant (* $P < 0.001$) compared with the rate immediately prior to histamine administration. Significance was determined by a paired two-tailed t-test.

Positive Chronotropic Action of Histamine: Antihistamines

The positive chronotropic action of low doses of histamine was blocked by diphenhydramine (5×10^{-7} M). The characteristics of the biphasic response at high doses of histamine remained unchanged as shown in Fig.2.

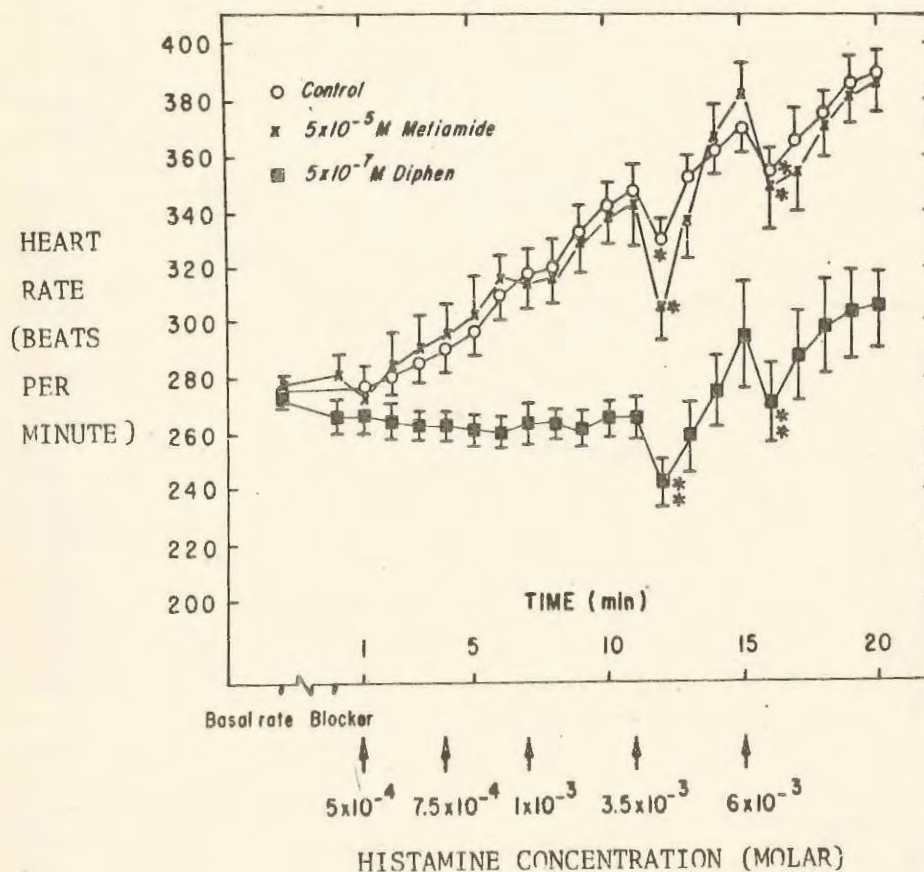


Figure 2 - Effects of metiamide and diphenhydramine on the chronotropic action of histamine. Histamine dose-response curve (O). Diphenhydramine (5×10^{-7} M; ■; n=5) is effective in blocking the positive chronotropic action of histamine while metiamide (5×10^{-5} M; ×; n=6) is not effective. Both drugs fail to antagonize the negative chronotropic action of histamine. Statistical significance was determined as in Fig. 1 *P < 0.001, **P < 0.02

Higher concentrations of diphenhydramine ($>10^{-6}$ M) were not employed in this study because of a reduction in the basal heart rate.

Metiamide was employed at a concentration which, by itself, did not alter the basal heart rate. As shown in Fig. 2, metiamide (5×10^{-5} M) did not change the dose-response curve of histamine. Two further experiments using metiamide were performed at a concentration of 10^{-4} M. At this

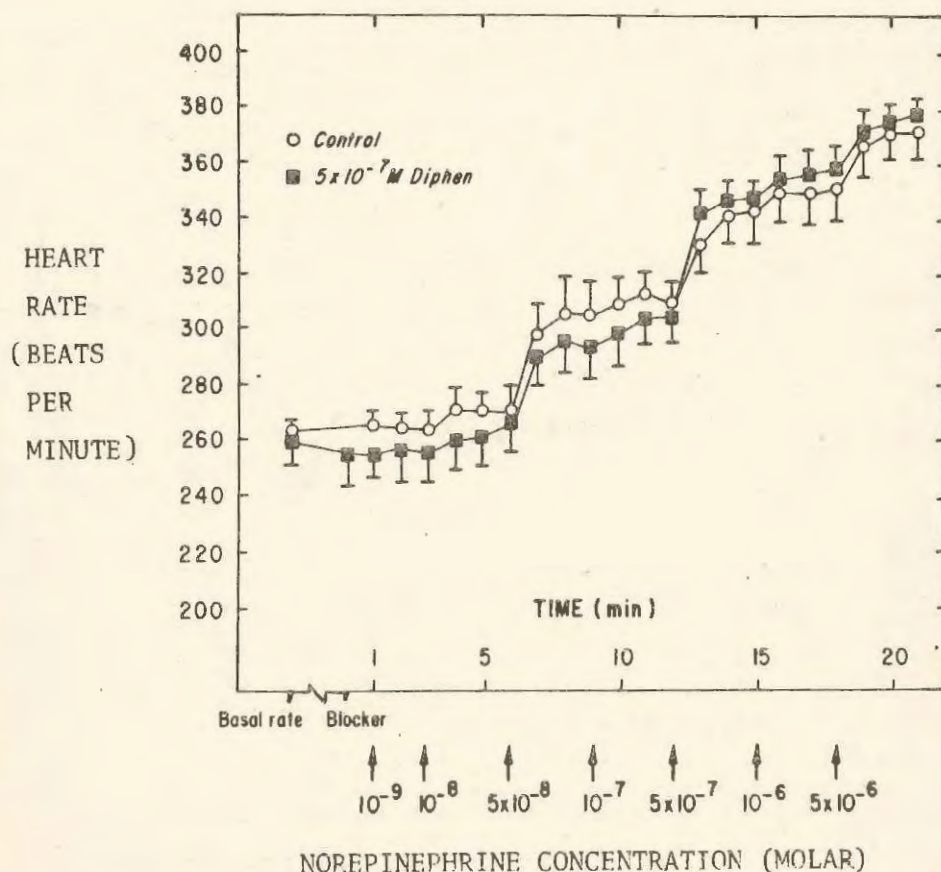


Figure 3 - Failure of diphenhydramine to antagonize the positive chronotropic action of norepinephrine. Open circle is the control dose response curve of norepinephrine at 35° C (n=6, O). Diphenhydramine (5×10^{-7} M; ■ ; n=6) does not block the positive chronotropic action of norepinephrine.

higher dose of metiamide there was neither a significant change in the basal heart rate, nor an antagonism of the response to histamine.

In six separate experiments, it was found that diphenhydramine (5×10^{-7} M), which was effective in blocking the positive chronotropic action of histamine, did not antagonize the positive chronotropic action of norepinephrine (Fig. 3).

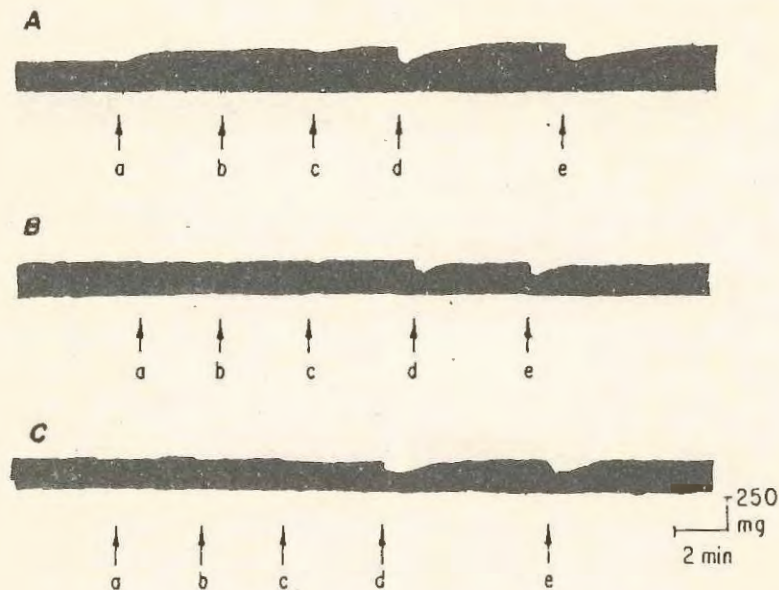


Figure 4 - Antagonism of the positive inotropic action of histamine by reserpine and propranolol. (A) Cumulative dose-response record during increasing doses of histamine. (B) Reserpine pretreatment resulted in loss of the positive inotropic action of histamine (n=5). (C) Pretreatment with propranolol (5×10^{-7} M) for 15 min also abolishes the positive inotropic action of histamine (n=5). Neither drug blocks the negative inotropic phase of histamine. Tracings A, B and C are from different preparations. Arrows indicate the time histamine was added to the tissue bath at the concentrations of a=5, b=7.5, c=10, d=35 and e= 60×10^{-4} M.

Inotropic Action of Histamine

In studies of the electrically paced left atria a similar dose range of histamine was employed. Histamine produced a positive inotropic action, with an initial slight decrease at low doses (Fig. 4A). At higher concentrations, a biphasic response characterized by a rapid decrease in force of contraction followed by positive inotropic effect was observed. The biphasic response to high doses of histamine was best observed when administered in a single dose as shown in Fig. 5, panel (a). In 24 single dose experiments, it was found that the rapid decrease in force of contraction reached about 30-50% of the basal force of contraction;

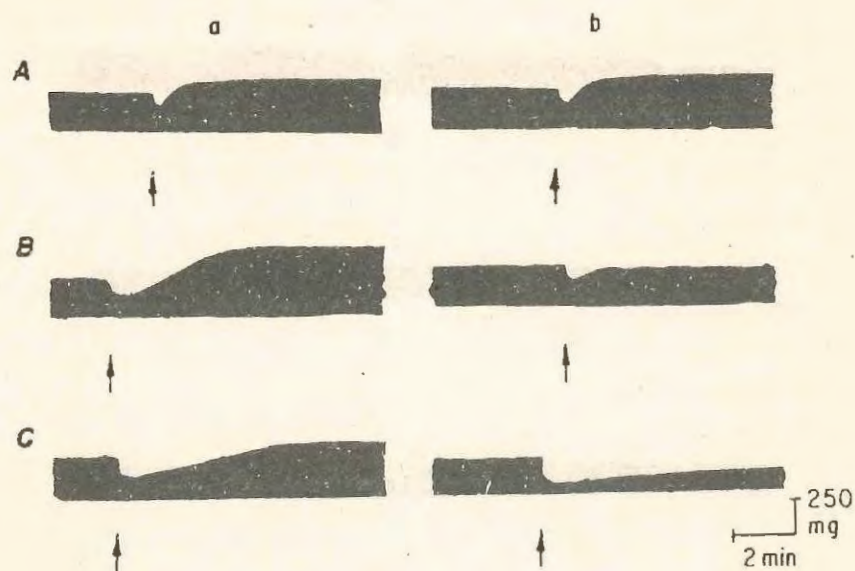


Figure 5 - The effects of reserpine and propranolol on the positive inotropic action of histamine administered in single dose. Panel (a) shows typical responses to histamine ($2.5 \times 10^{-3} M$). Panel (b) shows responses to: (A) the same dose of histamine administered 20 min later, (B) histamine following pretreatment with reserpine, (C) histamine following pretreatment with propranolol ($5 \times 10^{-7} M$). The responses to histamine in (A) and (C) are from the same preparation, while (B) are from different preparations. Arrows indicate the time at which histamine ($2.5 \times 10^{-3} M$) was added to the tissue bath.

the subsequent positive inotropic action ranged from 35 to 100% above the basal force of contraction.

Positive Inotropic Action of Histamine: Reserpine and Propranolol

The positive inotropic action of histamine which was observed at all concentrations was abolished by pretreating the animals with reserpine or the addition of propranolol ($5 \times 10^{-7} M$) to the tissue bath (Fig. 4B, 4C). However, these two drugs could not block the negative inotropic phase of the biphasic response of histamine. Furthermore, the negative inotropic phase occurred whether histamine was given in cumulative doses (Fig. 4B, 4C) or in a single high dose (Fig. 5B, 5C).

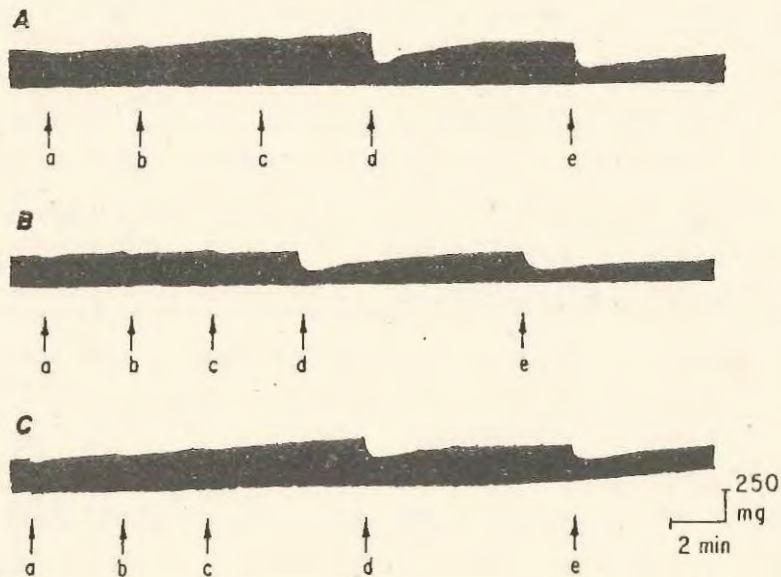


Figure 6 - Effects of antihistaminic agents on the inotropic action of histamine. (A) Cumulative dose response record during increasing doses of histamine. In 3 of 12 studies, a high dose of histamine (e) only produced a negative inotropic response. (B) Diphenhydramine (10^{-6} M) antagonizes the positive but not the negative inotropic actions of histamine. (C) Metiamide (5×10^{-5} M) does not block either the positive or the negative inotropic actions of histamine. Tracings A, B and C are from different preparations. Arrows indicate the time histamine was added to the tissue bath at the concentrations of a=5, b=7.5, c=10, d=35, and e= 60×10^{-4} M.

Positive Inotropic Action of Histamine: Diphenhydramine and Metiamide

The basal force of contraction and the positive inotropic response to histamine decreased if cumulative concentrations were given repeatedly. Therefore, in this study a control dose response curve to histamine was not performed. The blocking activity of an antagonist was determined by selecting the highest concentration that did not affect the basal force of contraction but could abolish the positive inotropic action of histamine. Using this criterion, it was found that out of 5 experiments diphenhydramine (5×10^{-7} M) blocked the positive inotropic action

of histamine in 2 experiments, 3 experiments were not effectively blocked. Diphenhydramine (10^{-6} M) was able to block the positive inotropic action of histamine in 3 out of 5 experiments (Fig. 6B). The other two experiments, the positive inotropic responses to low concentrations of histamine still could be noticed. Higher concentrations of diphenhydramine were not used because the positive inotropic action of histamine became irregular. The concentration of diphenhydramine used in this study was also unable to block the negative inotropic phase of the biphasic response to histamine.

Metiamide (5×10^{-5} M) did not antagonize the positive inotropic and the biphasic responses to histamine ($n=6$). When a high dose of histamine (60×10^{-4} M) was added to the tissue bath in the presence of metiamide (5×10^{-5} M), contracture developed as shown in Fig. 6C.

DISCUSSION

The results of the present investigation demonstrate that the cardiac actions of histamine in rat atria differ from other species in many aspects. First, in order to produce a cardiac response, histamine concentrations 1000 times higher are needed in the rat compared with the guinea pig (10). Second, the present data indicate that both the cardiac stimulant and depressant actions of histamine could be observed depending upon the dose and how the drug was administered (single dose versus cumulative dosing). Third, in the guinea pig there is evidence to indicate that the cardiac action of histamine is mediated by a direct action on specific histamine receptors (2,5,14). However, in rat and rabbit, it has been suggested that the cardiac action of histamine is mediated by release of endogenous catecholamines (8,9). The present investigation supports this observation in rat atria.

The data indicate that histamine produces both a cardiac stimulant and depressant action on rat atria. The results are similar to those reported earlier by Went and colleagues (8,9). That is, a negative

inotropic action followed by a marked positive inotropic action was always observed when histamine (2.5×10^{-3} M) was given in a single dose. Propranolol and reserpine could abolish the positive chronotropic and inotropic actions of histamine but not the negative chronotropic and inotropic actions of histamine at high doses. These results lead us to suggest that the effect of the cardiac stimulant actions of histamine on rat atria are mediated through released endogenous catecholamines.

Diphenhydramine (5×10^{-7} M) which is effective in antagonizing the positive chronotropic action of histamine failed to block the cardiac stimulant action of norepinephrine in rat atria. Hence, the antagonistic activity of diphenhydramine appears to be specific for histamine. Based on the differential sensitivity of histamine antagonists employed in this investigation, we suggest that histamine combines with an H_1 -receptor in the heart, probably in noradrenergic nerve endings, to initiate the release of endogenous catecholamines. This H_1 -histamine receptor is blocked by diphenhydramine but not metiamide.

In the present investigation, it was found that none of the antagonists used; propranolol, diphenhydramine or metiamide, or pretreating the animals with reserpine, could block the negative chronotropic and inotropic actions of histamine. The negative inotropic and chronotropic actions of histamine are interesting; further study will be needed to elucidate the mechanism associated with this effect of histamine.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Grant HL-12738 and Career Development Award K04 GM70179 (to EBK) from the National Institutes of Health. We also thank the Rockefeller Foundation for research support and a research fellowship (to JS).

The assistance of Ms. Z. Lupjan, Mr. W. Ho and Ms. E. Duffy in the preparation of materials is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Dale, H.H and Laidlaw, P.P. The physiologic action of β -iminazothylamine. J. Physiol. (London) 41: 318-344, 1910.
2. Trendelenburg, U. The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian heart. J. Pharmacol. Exp. Ther. 130: 450-460, 1960.
3. Dean, P.M. Investigation into the mode of action of histamine on the isolated rabbit heart. Brit. J. Pharmacol. Chemother. 32: 65-77, 1968.
4. Went, S. and Lissak, K. Histamin und Proteinwirkung am normalen und sensibilisierten Meerschweinchenherz. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 179: 609-615, 1935.
5. Mannaioni, P.F. Interaction between histamine and dichloroisoproterenol, hexamethonium, pempidine and diphenhydramine in normal and reserpine-treated heart preparations. Brit. J. Pharmacol. 15: 500-505, 1960.
6. Barlet, A.L. The action of histamine on the isolated heart. Brit. J. Pharmacol. 21: 450-461, 1963.
7. Tiffeau, R. Action inotrope negative de l, histamine sur le coeur de grenouille. Effet secondaire inotrope positif, du a la formation dune substance antagoniste. C.R. Soc. Biol. (Paris), 135: 1031-1034, 1941.
8. Went, S., Varga, E. Szucs E., and Feher, O. Ubereine "Sympathomimetische" Wirkung des Histamins. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 215: 129-132, 1952.
9. Went, S., Varga, E., Szucs S. and Feher, O. Eine Analyse der "sympathomimetischen" Wirkung des Histamins an isolierten Saugetierherzpreparaten. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 5: 121-130, 1954.
10. Satayavivad, J., Adler A. and Kirsten, E.B. Influence of methylxanthine derivatives on the positive chronotropic action of histamine in guinea pig and rat atria. Fed. Proc. 36: 1042, 1977

11. Huge, M.J. and Coret, I.A. On specificity of histamine receptors in the heart. Am. J. Physiol. 223 : 1257-1262, 1972.
12. Flacke, W., Atanackovic, D., Gillis R.A. and Alper, M.H. The actions of histamine on the mammalian heart. J. Pharmacol. Exp. Ther. 155 : 271-278, 1967.
13. Paasonen, M.K. and Krayner, O. Effect of reserpine upon the mammalian heart. Fed. Proc. 16 : 326, 1957.
14. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J. Ganellin C.R. and Parsons, E.M. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. Nature (London), 236 : 385-390, 1972.

ANNUAL MEETING

The Pharmacological & Therapeutic Society of Thailand

May 2 - 4 , 1983

Golden Beach Resort, Pattaya

Scientific program

A. การบรรยายพิเศษ (Invited Lecture)

1. เกษียณวิทยาของไทยในอดีต ปัจจุบัน และอนาคต
2. Recent advances in the development of new antimalarial drugs

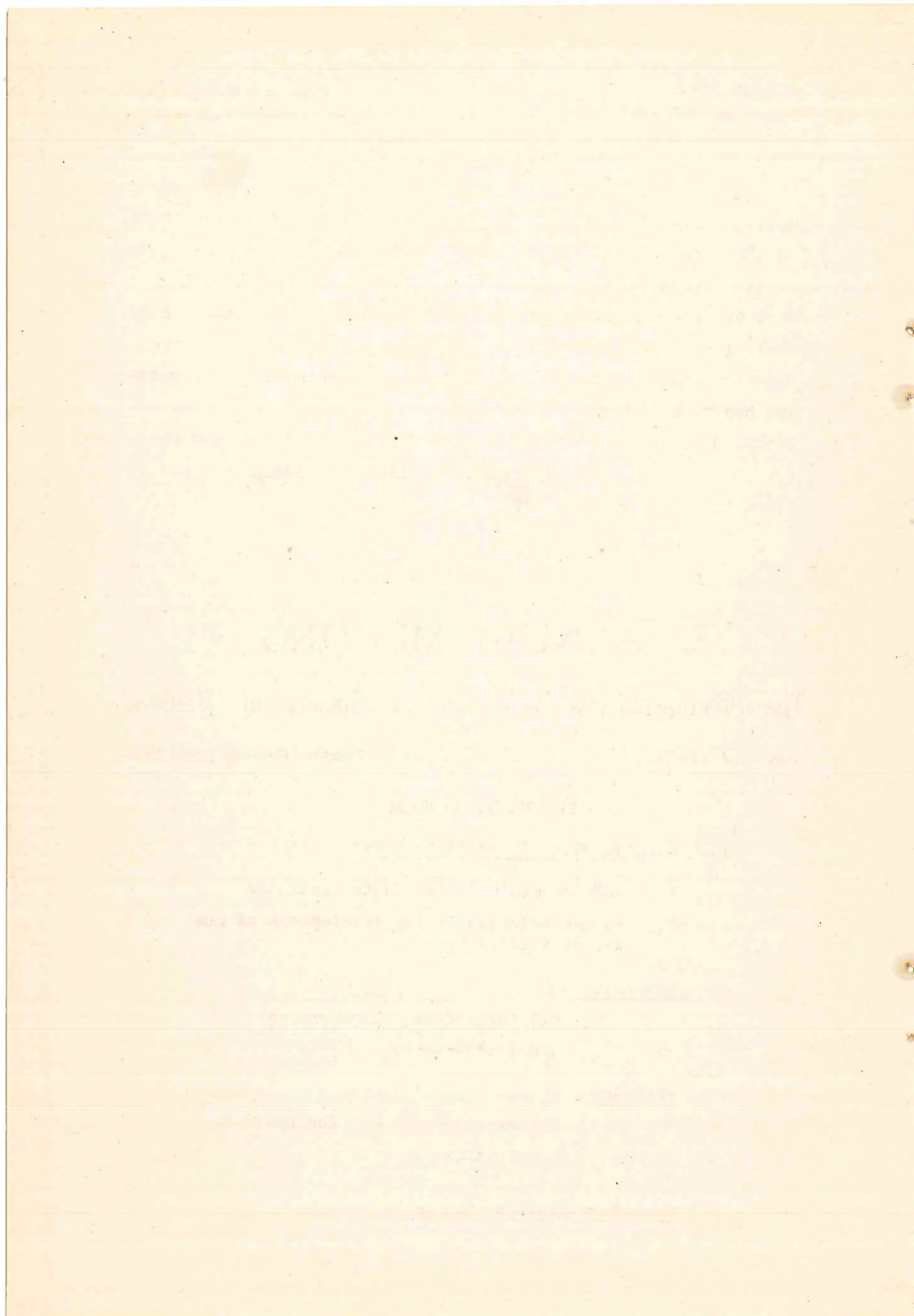
B. Symposium :

Prostaglandins, thromboxanes
and leukotrienes

C. Workshop :

Pharmacokinetics : concepts and
applications

D. Oral Presentation



REVIEW ARTICLE

TOXIC SUBSTANCES FROM MUSHROOMS

Dhasanai Suriyachan

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine
Rajavithi Road, Bangkok 10400

SUMMARY

Toxic substances from certain species of various genera of the poisonous mushrooms have been isolated, and their chemical structures have been elucidated. Cyclic octapeptides (amatoxins) which derived from several species of *Amanita* and *Galerina* mushrooms seem to be the most toxic fungal toxin presently known. These compounds are very potent nonspecific cytotoxin, producing damages to various organs, notably the liver and the kidney. To make thing even worse, clinician who takes care of the patients with this type of poisoning may be misleading because the patients seem to recover after the initial phase of gastrointestinal disorders; however, serious effects such as acute fatal hepatitis usually occur after four to five days of ingestion. Most patients died unless intensive treatments had been early introduced. Muscimol and psilocybin are two mushroom toxins that primarily affect the central nervous system. Fungi containing these compounds have been used as hallucinogens, and the epidemic of the abuse of these mushrooms have been reported in some countries. Psilocybin also stimulates the sympathetic nervous system leading to mydriasis and tachycardia. Mushroom toxins that act principally on the autonomic nervous system include 1-aminocyclopropanol and muscarine. 1-Aminocyclopropanol possesses a disulfiram-like action, while muscarine stimulates the parasympathetic nervous system. Little is known about the chemical nature and mechanism of action of the gastrointestinal irritants. This group of toxins produces varying degrees of abdominal disturbances, depending on the species of fungi, individual sensitivity, and age of the consumers. Although the incidence of mushroom poisoning in Thailand is relatively low, knowledge of the nature of each type of fungal intoxication may be helpful in treatment of the patients, particularly in amatoxin poisoning.

Mushrooms have been a part of the human diet for many centuries. They can be cooked in a variety of ways, and foods prepared from these fungi are popular, especially among vegetarians. Despite their dietary value, some species of mushrooms are poisonous, and may cause death in intoxicated patients. Cases of mushroom poisoning have been occasionally reported in many countries throughout the world.

As investigated so far, toxic substances derived from poisonous mushrooms can be divided into 4 major groups according to their site(s) and onset of toxic actions (1) as summarized in table 1.

Table 1 Mushroom toxins and some of their characteristics

<u>Group</u>	<u>Toxic substances</u>	<u>Organ affected</u>	<u>Onset of symptoms</u>	<u>Approximate fatality rate</u>
1. Cytotoxins	Amatoxins	Liver, kidney, GI tract, blood, pancreas	12 hrs	50-90 %
	Monomethylhydrazine	Liver, kidney, GI tract, blood, pancreas, CNS	6-12 hrs	14.5-34.5 %
2. Toxins principally affecting the ANS	1-Aminocyclopropanol	ANS (disulfiram-like action)	30mins-4-5 days	None
	Muscarine	ANS (parasympathetic stimulation)	30 mins	6-12 %
3. Toxins principally affecting the CNS	Psilocybin	CNS (euphoria, hallucination)	30-60 mins	< 1 %
	Psilocin	ANS (sympathetic stimulation)		
	Muscimol	CNS (GABA agonist)	20-90 mins	< 1 %
4. GI irritants	Unidentified	GI tract	30mins-2hrs	None

Group 1 : Cytotoxins

Mushroom toxins in this group can be divided into 2 subgroups, namely the cyclopeptides and monomethylhydrazine. Most of these compounds are nonspecific cytotoxins causing damages to several organs, including liver, kidney, gastrointestinal tract, pancreas, and blood (1-5). Monomethylhydrazine also possesses central nervous system effect (3). Toxic cyclopeptides are found in several deadly species of at least two mushroom genera, namely *Amanita* and *Galerina* (1). Examples of toxic species containing the cyclopeptides are *A. phalloides*, *A. verna*, *A. virosa*, *G. autumnalis*, and *G. marginata*. In Thailand, poisonous mushrooms of genus *Amanita* are known colloquially as "Ra-ngokhin".

The chemical nature of toxic cyclopeptides of genus *Amanita* or *Galerina* had been demonstrated by Wieland in 1968 (2). There are two families of cyclopeptides, including amatoxins and phallotoxins. The amatoxins include α -amanitin, β -amanitin, γ -amanitin, ϵ -amanitin, and amanin. These substances are cyclic octapeptide with molecular weight of about 900 (2). All of them contain two residues of glycine, one of L-isoleucine, one of the unusual L-dihydroxyisoleucine, one of L-asparagine, and one of L-hydroxyproline. In addition, a sulfur atom of cysteine residue is connected to the indole nucleus of a modified tryptophan residue (Fig. 1)

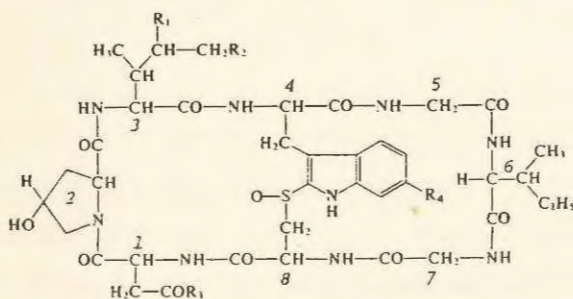


Fig. 1 Chemical Structures of Amatoxins.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
a α -Amanitin	OH	OH	NH ₂	OH
b β -Amanitin	OH	OH	OH	OH
c γ -Amanitin	OH	H	NH ₂	OH
d Amanin	OH	OH	OH	H
e Amanullin	H	H	NH ₂	OH

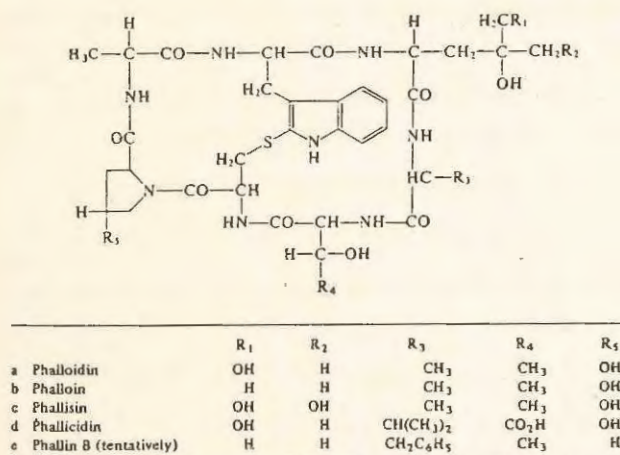


Fig. 2 Chemical Structures of
Phallotoxins.

Phallotoxins consist of at least five members (Fig 2) (2). This group of toxins contains seven amino acid residues in their ring structure. Amino acids common to all members of phallotoxins are L-alanine and the coupling product of L-cysteine and L-tryptophan. Other amino acids are present in the different toxins as shown in Fig. 2 (2). Both amatoxins and phallotoxins are stable to heat. Thus, they are not destroyed by boiling or by any form of cooking(1).

Mechanisms of toxicity of amatoxins and phallotoxins have been extensively investigated. The primary targets for toxic actions of amatoxins are the nucleus and the nucleolus. It has been found that amatoxins bind very strongly with the 140-kDa subunit of the nucleoplasmic RNA polymerase II or B, leading to the blockade of transcription (6-11). Nuclear RNA content decreased rapidly within 1 to 2 hours after the administration of pure toxins, but the DNA level was not altered (12). This resulted in cessation of cellular protein synthesis and probably the subsequent cell necrosis.

The impairment in transcription may possibly be responsible for the histological findings of the contracted chromatin and segregation of the nucleolar components seen in both experimental and human liver cells exposed to the toxins (13). Other morphological changes observed in the liver of *Amanita verna* -intoxicated patients include karyolytic nuclei with disrupted nucleoli, fat vacuoles containing filamentous material, focal cytoplasmic degradation, and paracrystalline inclusions in the mitochondria (14).

Kidney is also susceptible to amatoxin intoxication. The primary site of action of the toxins in this organ is the proximal convoluted tubules (15). Amatoxins are filtered through the glomeruli and in turn destroy the tubular cells. The toxins then return to the liver and produce additional hepatic damage (15). However, the proximal tubular cells of some animal species, such as rat, are relatively resistant to the toxins (15). Besides liver and kidney, other tissues that are also sensitive to amatoxins include gastrointestinal epithelium, blood lymphocytes, and pancreas (5).

The structural requirements for the toxicity of amatoxins have recently been revised by Wieland et al (16). From the studies of the comparative inhibitory effect of various synthetic analogs of α -amanitin on RNA polymerase B from calf thymus, it was concluded that the following groups or side chains are necessary for toxicity (16): a β -branched chain with at least three carbon atoms and a γ -hydroxyl group ($R_1 = OH$) at position 3 (Fig. 1); a hydroxyl group in proline ring (position 2); an isoleucine side chain in position 6 and the absence of a side chain in position 5. Thioether linkage connecting cysteine residue to tryptophan residue is also a prerequisite for toxicity, since treatment of the toxins with Raney-nickel yields nontoxic dethio derivatives (2).

The inhibition of RNA polymerase II by amatoxins is possibly correlated with their toxicity. It was previously suggested by Buku et al (17) that there is a parallelism between the in vivo toxicity of the various amatoxins and their in vitro inhibition of rat liver RNA polymerase B. This was confirmed by Cochet-Meilhac and Chambon (8). Wieland et al (16) pointed out that LD_{50} values of amatoxins parallel their inhibitory constant (K_i). Alpha amanitin and their synthetic analogs with K_i values below $0.008 \mu M$ show parenteral LD_{50} in mice of about 0.3-0.5 mg/kg, whereas compound with K_i of $0.02 \mu M$ has LD_{50} of 15 mg/kg. None of the analogs with K_i above $0.02 \mu M$ had a lethal effect on the experimental animals. It is interesting that amanullin

binds effectively with the enzyme in vitro ($K_i = 0.01 \mu M$), but it is not toxic in vivo. This may be due to permeability problem, probably related to the hydrophobicity of its nonpolar isoleucine side chain as suggested by Cochet-Meilhac and Chambon (8). Recently, it was found that wheat germ RNA polymerase II that binds very tightly with α -amanitin can be reactivated by monochromatic 314 nm irradiation. The enzyme recovers virtually all of the activity that an uninhibited control exhibits (18). These findings, therefore, rule out the possibilities that the toxins inhibit the polymerase by catalyzing a cleavage of the polypeptide backbone, by permanently driving the enzyme into an inactive conformation, or by permanently dislodging a subunit of the enzyme (18). Thus, the exact molecular inhibitory mechanism of amatoxins on the polymerase remains to be elucidated.

The destructive mechanism of phallotoxins is different from that of amatoxins. Phallotoxins act selectively on hepatocytes and, except in the rat, on the proximal convoluted tubules (19). In the liver, these toxins bind to the plasma membrane and to membranes of subcellular organelles, including endoplasmic reticulum and lysosomes (15,20). These bindings induce disruptions of the membranes which are followed by protrusion of the cell membrane of isolated hepatocytes (20), massive efflux of potassium ions, and leakage of lysosomal enzymes (21). The latter phenomenon precedes severe liver injury (22,23).

It is noteworthy that phallotoxins are about 20 times less toxic than amatoxins (15). When administered parenterally to experimental animals, phallotoxins in high doses can cause death within one or two hours, while lethal effect of amatoxins does not appear until about 15 hours after injection (15). However, phallotoxins are probably nontoxic orally (15). Thus, these toxins should not be responsible for death in patients intoxicated with poisonous mushrooms of genus *Amanita* or *Galerina*. In man, the LD_{50} of amatoxins is possibly less than 0.1 mg/kg. Thus, ingestion of only one cap of the fresh mushroom weighing about 50 grams may be lethal in adult, since this amount of the fungus contains approximately 7 milligrams of amatoxins (1).

Cytotoxin present in mushroom *Gyromitra esculenta* (false morel) is gyromitrin (acetaldehyde N-methyl-N-formylhydrazone) (1). This compound is hydrolyzed under the acidic conditions of the stomach to monomethylhydrazine (Fig. 3) (32).

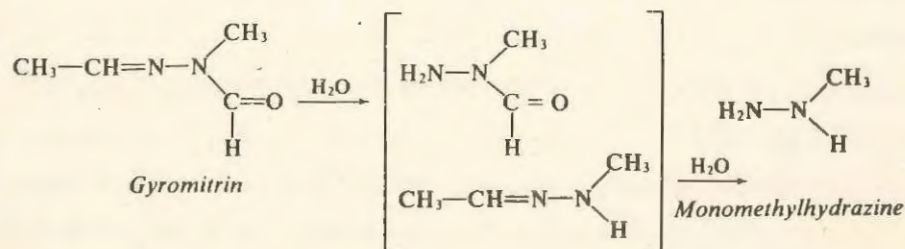


Fig. 3 Chemical Structure of Gyromitrin and Monomethylhydrazine.

Monomethylhydrazine is believed to be responsible for the toxicity of *Gyromitra esculenta* (33,34). It should be noted that toxic effect of the mushroom can be diminished by boiling, since gyromitrin and monomethylhydrazine are rapidly extracted into hot water (35). However, toxicity may develop if one consumes the boiled mushroom with the broth. The boiling point of monomethylhydrazine is 87.5°C. Thus, cook may be intoxicated with the vapor of monomethylhydrazine while cooking the fungus (1).

Poisoning from *Gyromitra esculenta* is usually characterized by nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramps, weakness, dizziness, severe headache, and muscle cramps. These symptoms occur after a relatively long latent period of 6 to 12 hours (1). In some cases, acute hepatitis, convulsions, and coma may develop which may result in death. Approximate mortality rates from *Gyromitra* poisoning range from 14.5% to 34.5% (36,37). Monomethylhydrazine has been reported to produce tumors in mice and in hamsters (38-40). However, tumorigenicity of this compound is still controversial (3). Mechanism of cytotoxic action of monomethylhydrazine and related hydrazine derivatives remains unclear. It has been suggested that these agents or their metabolites may bind covalently to macromolecules, such as proteins, leading to cell damage (41).

Group 2 : Toxins principally affecting the autonomic nervous system

Toxins in this group have profound effects on the autonomic nervous system (1). However, they are less dangerous than fungal toxins in Group 1. Coprine and muscarine are two major toxins in this group. Coprine is present in *Coprinus atramentarius* (inky cap), while muscarine is found in clinically significant concentrations in a number of species of *Inocybe* and *Clitocybe* mushrooms (1). Coprine (N^5 -(1-hydroxycyclopropyl)-L-glutamine, Fig. 4) possesses a disulfiram-like action, sensitizing the mushroom consumer to toxic effects of

acetaldehyde (1). This compound was found to be converted to 1-amino-cyclopropanol, a potent inhibitor of aldehyde dehydrogenase (42). This enzyme catalyzes the dehydrogenation of acetaldehyde to acetic acid, therefore, inhibition of the enzyme activity causes an elevation of blood acetaldehyde after ethanol consumption (43).

The clinical features of coprine poisoning may appear one-half to one hour after drinking alcohol if patient has eaten the mushroom for four to five days before (1). However, the symptoms may develop when the fungus is consumed simultaneously with large amounts of alcohol (1). The patient may show flushing of the face and neck, paresthesia in the hands and feet, metallic taste, tachycardia, and chest pain. These are followed by nausea, vomiting, and sweating. Vertigo, visual disturbance, weakness, hypotension, confusion, and cardiac arrhythmias may occur in severe cases. The patient usually recovers spontaneously within two to four hours (1).

The inhibitory mechanism of 1-aminocyclopropanol on aldehyde dehydrogenase is still unclear. This compound may inhibit the enzyme by different mechanism from that of disulfiram, since the structure of the two agents differs markedly. Recently, it has been proposed that disulfiram inhibits human liver aldehyde dehydrogenase E_1 by binding at a specific site and oxidizing essential enzyme sulfhydryl groups to form internal disulfide bonds (44).

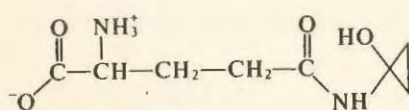
Another toxin in this group is muscarine (Fig. 4). This compound is found in physiologically significant amounts in various species of *Inocybe* and *Clitocybe* fungi, but only in minute quantities in *Amanita muscaria* (0.00025 % by weight of the fresh specimens) (1,2). Muscarine has the parasympathomimetic properties of acetylcholine but lacks the sympathomimetic and voluntary muscle effects (45). Symptoms of muscarine poisoning usually appear within 30 minutes after ingestion (1). Excessive sweating, salivation, and lacrimation are characteristic and may occur rapidly. Other early signs include pupil constriction,

hypotension, and slow pulse. In severe cases, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and difficulty in breathing may be evident (1,19). Normally, the symptoms will subside, even without treatment, within two hours (19). Parenteral atropine should be given if severe cholinergic effects are present (1). Children with cardiac or pulmonary disease are particularly vulnerable to muscarine (1). Estimated mortality rates of muscarine intoxication range from 6 % to 12 % (46,47).

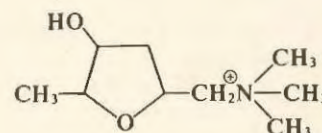
Group 3 : Toxins principally affecting the central nervous system

Several mushroom toxins are capable of producing toxic effects on the central nervous system. Some species of fungi containing these toxins have been employed as hallucinogens by the Indians of Meso-America for thousands of years (1). Even nowadays, many cases of the abuse of indigenous hallucinogenic fungi in Britain have been reported (48,49).

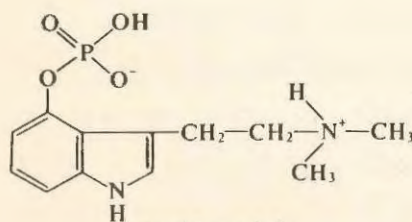
There are at least two groups of mushroom toxins that primarily affect the central nervous system (1). The first group includes psilocybin, psilocin, baeocystin, and norbaeocystin (1). The structures of some of these compounds are shown in Fig. 4. The toxins are present



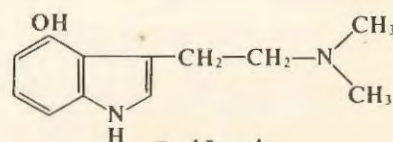
Coprine



Muscarine



Psilocybin



Psilocin

Fig. 4 Chemical Structure of Coprine, Muscarine, Psilocybin, and Psilocin.

in several species of *Psilocybe*, *Panaeolus*, and *Gymnopilus* (1). These compounds are indolylalkylamines of varying psychotropic potency. Their chemical structure is quite similar to that of a well-known hallucinogen LSD, but have only about 1 % of the potency of LSD (50). *Psilocybin* is relatively more resistant to oxidation than *psilocin*, therefore, its toxicity is retained in dried mushrooms (19). Two major components of neurological symptoms are evident in patients deliberately ingested *Psilocybe semilanceata* as reported by Young et al. (49). These include sympathomimetic stimulation (mydriasis and tachycardia) and euphoria and/or visual hallucinations (49). It has been estimated that about 30 to 40 fresh specimens of this mushroom (equivalent to 3 to 4 grams of dry material) are required to produce the complete range of hallucinogenic effects (48). The symptoms usually appear within 30 to 60 minutes of ingestion (1). However, fatality rate from *psilocybin* intoxication is relatively low, probably less than 1 % (1). The mechanism of psychotropic effects of these toxins is not well understood. It has been suggested that the toxins may alter the levels of some brain neurotransmitters, especially serotonin, and thus interfering with the processes of information processing and perception (51).

Another group of psychotropic fungal toxins consists of *ibotenic acid* and *muscimol* (Fig. 5). These compounds are 3-isoxazole derivatives with zwitterionic structures (52,53). *Ibotenic acid* is converted nonenzymatically in the mushrooms to *muscimol* (54). These toxins are found in various species of genus *Amanita*, including *A. muscaria*,

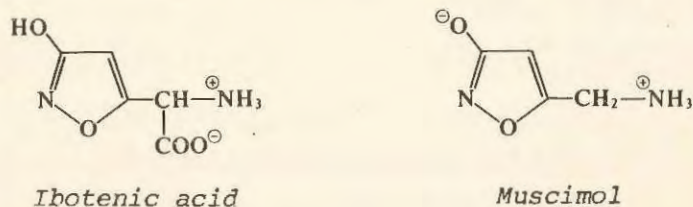


Fig. 5 Chemical Structure of Ibotenic Acid and Muscimol.

A. pantherina, *A. gemmata*, and *A. cothurnata* (1). Muscimol is five to ten times more potent than ibotenic acid, therefore, the former compound should play a more important role in producing the central nervous system effects (1,19).

Symptoms of muscimol poisoning may develop within 20 to 90 minutes after ingestion (19). Patients may experience drowsiness, dizziness which may sometimes be associated with sleep, and muscle incoordination (1,19). In severe poisoning, this ataxia may progress to muscle twitchings, hyperkinetic activity, muscle cramps, and spasms (1). Echo pictures, micropsia, confused identities, or even manic excitement may occur (19). Tonic-clonic convulsions and coma may be found in children who were severely intoxicated with the mushrooms (19). Approximate mortality rate of this type of poisoning is possibly less than 1% (1).

The exact mechanism of psychotropic effects of muscimol is not clearly understood. Several lines of evidence suggest that this compound may act on the central inhibitory GABA transmission (55). Muscimol has multiple effects at GABA synapses, including an in vitro high affinity binding to postsynaptic GABA receptors (56,57) and also to the presynaptic autoreceptors (58,59), an in vivo activating of GABA receptors (60,61), and the interactions with the GABA transport systems (62). These diverse effects of muscimol on the functions of central GABA-mediated synapses may contribute to the observed psychotropic effects of this compound (55).

Group 4 : Gastrointestinal irritants

Toxins in this group have been known collectively as gastrointestinal irritants. Chemical structure and mechanism of gastroenteric irritation of these toxins have not been clearly characterized yet (1). The irritants have been found in certain species of various genera of fungi, including *Agaricus*, *Amanita*, *Boletus*, *Chlorophyllum*, *Entoloma*, *Hebeloma*, *Ramaria*, and so on (1). Among these, *Chlorophyllum molybdites* (*Lepiota*

morganii) is a common cause of this type of poisoning, and characteristics of its toxin had been investigated (63). It should be noted that the severity of gastrointestinal toxicity produced by this group of toxins is variable, depending on the type of mushrooms, individual susceptibility, and age of the consumers (1,19). Generally, the toxins may produce abdominal discomfort within 30 minutes to two hours of ingestion (1). Patients may experience nausea, vomiting, and abdominal cramps with varying degrees of diarrhea (1). In severe cases, marked dehydration, electrolyte loss, and hypovolemic shock may occur, notably in children (19). Besides the above symptoms, gastrointestinal bleeding may be found in *Chlorophyllum molybdites* poisoning (64,65). This effect may possibly be attributed to disseminated intravascular coagulation induced by the toxin (65). Patients may recover spontaneously within one or two days, however, fluid and electrolyte replacements as well as other symptomatic treatments may be required in severe cases (1).

REFERENCES

1. Lincoff, G. and Mitchel, D.H. Toxic and Hallucinogenic Mushroom Poisoning. Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1977.
2. Wieland, T. Poisonous principles of mushrooms of the genus *Amanita*. Science 159:946-952, 1968.
3. Back, K.C., Carter, V.L., Jr. and Thomas, A.A. Occupational hazards of missile operations with special regard to the hydrazine propellants. Aviat. Space Environ. Med. 49:591-598, 1978.
4. Braun, R., Greeff, U. and Netter, K.J. Liver injury by the false morel poison gyromitrin. Toxicology 12:155-163, 1979.
5. Faulstich, H. New aspects of *amanita* poisoning. Klin. Wochenschr. 57:1143-1152, 1979.
6. Fiume, L. and Stirpe, F. Decreased RNA content in mouse liver nuclei after intoxication with α -amanitin. Biochim. Biophys. Acta 43:643-645, 1966.

7. Seifart, K.H. and Sekeris, C.E. α -Amanitin, a specific inhibitor of transcription by mammalian RNA polymerase. Z. Naturforsch. 24: 1538-1544, 1969.
8. Cochet-Meilhac, M. and Chambon, P. Animal DNA-dependent RNA polymerase. 11. Mechanism of the inhibition of RNA polymerases B by amatoxins. Biochim. Biophys. Acta 353:160-184, 1974.
9. Brodner, O.G. and Wieland, T. Identification of the amatoxin-binding subunit of RNA polymerase B by affinity labeling experiments, subunit B₃-the true amatoxin receptor protein of multiple RNA polymerase B. Biochemistry 15:3480-3484, 1976.
10. Lindell, T.J. Inhibitors of mammalian RNA polymerases. Pharmacol. Ther. A 2:195-225, 1977.
11. Schwartz, J.P. RNA polymerase II in C6 glioma cells: α -amanitin blockade of cAMP phosphodiesterase induction by β -adrenergic stimulation. Exp. Cell Res. 137:39-45, 1982.
12. Fiume, L. and Laschi, R. Lesioni ultrastrutturali predotte nelle cellule parenchimali epatiche dalla falloidine e dalla α -amanitin. Sperimentale 115:288-297, 1965.
13. Kisilevsky, R. Hepatic nuclear and nucleolar changes in *Amanita* poisoning. Arch. Path. 97:253-258, 1974.
14. Panner, B.J. and Hanss, R.J. Hepatic injury in mushroom poisoning. Arch. Path. 87:35-45, 1969.
15. Litten, W. The most poisonous mushrooms. Sci. Amer. 232:91-101, 1975.
16. Wieland, T., Gotzendorfer, C., Zanotti, G. and Vaisius, A.C. The effect of chemical nature of the side chains of amatoxins in the inhibition of eukaryotic RNA polymerase B. Eur. J. Biochem. 117:161-164, 1981.
17. Buku, A., Compadelli-Fiume, G., Fiume, L. and Wieland, T. Inhibitory effect of naturally occurring and chemically modified amatoxins on RNA polymerase of rat liver nuclei. FEBS Lett. 14:42-44, 1971.
18. Lutter, L.C. Photoreactivation of amanitin-inhibited RNA polymerase II. J. Biol. Chem. 257:1577-1578, 1982.

19. Lampe, K.F. Toxic fungi. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19:85-104, 1979.
20. Frimmer, M., Kroker, R. and Porstendorfer, J. The mode of action of phalloidin: determination of rapid deformation of isolated hepatocytes by scanning electron microscope. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284:395-398, 1974.
21. Frimmer, M., Gries, J., Hegner, D. and Schnorr, B. Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Phalloidins. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Path. 258:197-214, 1967.
22. Baccino, F.M., Cantino, D. and Zuretti, M.F. Studies on the hepatotoxicity of *Amanita phalloides* in the rat. I. Liver cell vacuolation. Exp. Mol. Path. 24:159-175, 1976.
23. Zuretti, M.F. and Baccino, F.M. Studies on the hepatotoxicity of *Amanita phalloides* in the rat. II. Biochemical analysis of the lysosomal changes. Exp. Mol. Path. 24:176-192, 1976.
24. Harrison, D.C., Coggins, C.H., Welland, F.H. and Nelson, S. Mushroom poisoning in five patients. Amer. J. Med. 38:787-792, 1965.
25. Meili, E.O., Frick, P.G. and Straub, P.W. Coagulation changes during massive hepatic necrosis due to *Amanita phalloides* poisoning with special reference to antihemophilic globulin. Helv. Med. Acta 35:304-313, 1970.
26. Herold, R. and Straub, P.W. Acute hepatic necrosis of hepatitis and mushroom poisoning. The value of coagulation tests in their differentiation, prognostic assessment and pathogenesis. Helv. Med. Acta 37:5-24, 1973.
27. Plotzker, R., Jensen, D.M. and Payne, J.A. *Amanita virosa* acute hepatic necrosis: treatment with thiocetic acid. Amer. J. Med. Sci 283:79-82, 1982.
28. Wepler, W. and Opitz, K. Histologic changes in the liver biopsy in *Amanita phalloides* intoxication. Human Path. 3:249-254, 1972.
29. Becker, F.M., Tong, T.G., Bartter, F., et al. Diagnosis and

- treatment of *Amanita phalloides*-type poisoning. West. J. Med. 125:100-109, 1976.
30. Wieland, T. and Wieland, O. The toxic peptides of *Amanita* species. In: Microbial Toxins, ed. by S. Kaidis, A. Ciegler and S.J. Aji, vol. VIII, pp. 249-280, Academic Press, New York, 1972.
 31. Finestone, A.J., Berman, R., Widner, B., et al. Thiocetic acid treatment of acute mushroom poisoning. Pa. Med. 7:49-51, 1975.
 32. Nagel, D. Wallcave, L., Toth, B. and Kupper, R. Formation of methylhydrazine from acetaldehyde N-methyl-N-formylhydrazine, a component of *Gyromitra esculenta*. Cancer Res. 37:3458-3460, 1977.
 33. Pyysalo, H. Some new toxic compounds in false morels, *Gyromitra esculenta*. Naturwissenschaften 62: 359, 1975.
 34. Pyysalo, H. Identification of volatile compounds in seven edible fresh mushrooms. Acta Chem. Scand. B 30:235-244, 1976.
 35. Pyysalo, H. Tests for gyromitrin, a poisonous compound in false morels, *Gyromitra esculenta*. Z. Lebensm. Unters. Forsch. 160: 325-330, 1976.
 36. Franke, S., Freimuth, U. and List, P.H. Über die Giftigkeit der Frühljhrslorchel *Gyromitra (Helvella) esculenta* Fr. Arch. Toxicol. 22:293-332, 1967.
 37. List, P.H. and Luft, P. Gyromitrin, das Gift der Frühljhrslorchel. Arch. Pharm. 301:294-305, 1968.
 38. Toth, B. Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in Swiss mice, failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. Intern. J. Cancer 9: 109-118, 1972.
 39. Toth, B. and Shimizu, H. Methylhydrazine tumorigenesis in Syrian golden hamsters and the morphology of malignant histiocytomas. Cancer Res. 33:2744-2753, 1973.
 40. Toth, B. The large bowel carcinogenic effects of hydrazines and related compounds occurring in nature and in the environment. Cancer 40:2427-2431, 1977.

41. Bowman, W.C. and Rand, M.J. Textbook of Pharmacology, 2nd edition, chap. 26, p. 26.36, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
42. Tottmarr, O. and Lindberg, P. Effects on rat liver acetaldehyde dehydrogenase in vitro and in vivo by coprine, the disulfiram-like constituent of *Coprinus atramentarius*. Acta Pharmacol. Toxicol. 40:476-481, 1977.
43. Deitrich, R.A. and Erwin, V.G. Mechanism of the inhibition of aldehyde dehydrogenase in vivo by disulfiram and diethyldithiocarbamate. Mol. Pharmacol. 7:301-307, 1971.
44. Vallari, R.C. and Pietruszko, R. Human aldehyde dehydrogenase: mechanism of inhibition by disulfiram. Science 216:637-639, 1982.
45. Meyers, F.H., Jawetz, E. and Goldfein, A. Review of Medical Pharmacology, 7th edition, chap. 8, p. 68, Maruzen Asian Edition, Singapore, 1980.
46. Catalfomo, P. and Eugster, C. Muscarine and muscarine isomers in selected *Inocybe* species. Helv. Chim. Acta 53:848-851, 1970.
47. Eugster, C.H. Über Muscarin aus Sliegen Pilzen. Helv. Chim. Acta 39:1002-1003, 1956.
48. Hyde, C., Glancy, G., Omerod, P., et al. Abuse of indigenous psilocybin mushrooms: a new fashion and some psychiatric complications. Brit. J. Psychiat. 132:602-604, 1978.
49. Young, R.E., Milroy, R., Hutchison, S. and Kesson, C.M. The rising price of mushrooms. Lancet 1:213-215, 1982.
50. Bowman, W.C. and Rand, M.J. Textbook of Pharmacology, 2nd edition, chap. 15, pp. 15.26-15.27, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
51. McDonald, A. Mushrooms and madness: hallucinogenic mushrooms and some psychopharmacological implications. Can. J. Psychiat. 25: 586-594, 1980.
52. Bowden, K. and Drysdale, A.C. A novel constituent of *Amanita muscaria*. Tetrahedron Lett. 727-728, 1965.
53. Bowden, K., Drysdale, A.C. and Mogey, G.A. Constituents of *Amanita muscaria*. Nature 206:1359-1360, 1965.

54. Eugster, C.H. Chemie der Wirkstoffe aus dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*). Fortschr. Chem. Org. Naturst. 27:261-321, 1969.
55. Krogsgaard-Larsen, P., Brehm, L. and Schaumburg, K. Muscimol, a psychoactive constituent of *Amanita muscaria*, as a medicinal chemical model structure. Acta Chem. Scand. B 35:311-324, 1981.
56. Enna, S.J. and Snyder, S.H. Influences of ions, enzymes, and detergents on γ -aminobutyric acid-receptor binding in synaptic membranes of rat brain. Mol. Pharmacol. 13:442-453, 1977.
57. Krogsgaard-Larsen, P., Hjeds, H., Curtis, D.R., et al. Dihydro-muscimol, thiomuscimol and related heterocyclic compounds as GABA analogues, J. Neurochem. 32:1717-1724, 1979.
58. Snodgrass, S.R. Use of ^3H -muscimol for GABA receptor studies. Nature 273:392-394, 1978.
59. Brennan, M.J.W., Cantrill, R.C., Oldfield, M. and Krogsgaard-Larsen, P. Inhibition of γ -aminobutyric acid release by γ -aminobutyric acid agonist drugs. Mol. Pharmacol. 19:27-30, 1981.
60. Curtis, D.R., Duggan, A.W., Felix, D. and Johnston, G.A.R. Bicuculline, an antagonist of GABA and synaptic inhibition in the spinal cord of the rat. Brain Res. 32:69-96, 1971.
61. Krogsgaard-Larsen, P., Johnston, G.A.R., Curtis, D.R., et al. Structure and biological activity of a series of conformationally restricted analogues of GABA. J. Neurochem. 25:803-809, 1975.
62. Schousboe, A., Thorbek, P., Hertz, L. and Krogsgaard-Larsen, P. Effects of GABA analogues of restricted conformation on GABA transport in astrocytes and brain cortex slices and on GABA receptor binding. J. Neurochem. 33:181-189, 1979.
63. Eilers, F.I. and Nelson, L.R. Characterization and partial purification of the toxin of *Lepiota morgani*. Toxicon 12:557-563, 1974.
64. Bessey, E.A. A case of poisoning by *Lepiota morgani*. Mycologia 31: 109, 1939.
65. Levitan, D., Macy, J.I. and Weissman, J. Mechanism of gastrointestinal hemorrhage in a case of mushroom poisoning by *Chlorophyllum molybdites*. Toxicon 19:179-180, 1981.

บทความปริทัศน์

การใช้ยารักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟิน

บพิตร กลางกัลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

DRUG THERAPY IN NARCOTIC DETOXIFICATION

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok.

SUMMARY

The biochemical mechanisms in narcotic tolerance and dependence and recent developments of the drug therapy in narcotic detoxification are discussed in this review article. Several lines of evidence indicated that narcotic drugs may act at opiate receptors on noradrenergic nerve terminals in several brain areas to inhibit norepinephrine release. Chronic uses of opiate drugs and prolonged suppression at the noradrenergic system can cause post-synaptic receptor supersensitivity, which manifests tolerance, and overactivity of the system upon opiate withdrawal, which leads to withdrawal symptoms. For the treatment of narcotic addiction, several new drugs have been studied in the past ten years. LAAM (Levo-alpha-acetylmethadol) is the long acting derivative which, in the near future, may replace the presently widely used methadone. Long acting narcotic antagonist such as naltrexone may be beneficial in preventing readdiction. Clonidine, the α_2 -adrenergic agonist which acts presynaptically to inhibit norepinephrine release, has been successfully used in the treatment of withdrawal symptoms. The effectiveness of this drug supports the current hypothesis of noradrenergic overactivity in opiate withdrawal symptoms. One interesting proposal for the rapid opiate detoxification includes the use of naloxone to facilitate the detoxification, clonidine to suppress the withdrawal symptoms, and naltrexone to prevent reinitiation of narcotic usage. Since it is generally agreed that no single treatment approach is best for all patients, the concept of multi-modality treatment should be promoted so that patients can get the kind of help they need. Furthermore, the appropriate drug therapy may also improve efficiency of the rehabilitation and the overall treatment processes.

หลักการในการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดในกลุ่มมอร์ฟินและเฮโรอีน (Narcotic drugs) ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยนั้น จะต้องประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ คือ การเตรียมตัวก่อนเข้ารับการรักษา การถอนพิษยา (Detoxification) การฟื้นฟูสมรรถภาพและจิตใจ (Rehabilitation period) และการติดตามผลหลังการรักษา (After care) รายละเอียดในเรื่องนี้ได้มีผู้เขียนสรุปไว้แล้ว (1,2) ในบทความนี้จึงได้มีจุดประสงค์ที่จะกล่าวถึงหลักการรักษาทั้งหมด แต่จะสรุปข้อมูลใหม่ๆ บางประการ และเหตุผลของการใช้ยาบางกลุ่มเพื่อรักษาอาการถอนยาในขั้นตอนการถอนพิษยา ซึ่งมีผู้ศึกษาและทดลองใช้ได้ผลมาแล้ว ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ เนื่องจากมีรายงานจำนวนมาก จึงไม่สามารถจะนำมาอ้างอิงไว้อย่างละเอียดได้ ข้อมูลส่วนใหญ่จึงจะสรุปจากผลงานที่ตีพิมพ์ในระยะ 4-5 ปีที่ผ่านมาเท่านั้น ผลงานอื่นๆ อาจศึกษาเพิ่มเติมได้จากหนังสือรวบรวมงานวิจัยของ National Institute on Drug Abuse (NIDA) ของสหรัฐอเมริกา (3) หนังสือ Annual of the New York Academy of Sciences (4) และหนังสือรวบรวมงานวิจัยอื่นๆ (5) นอกจากนี้ยังมีหนังสือและบทความที่ตีพิมพ์ใหม่อีกหลายเรื่อง ซึ่งเป็นข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ Enkephalins และ Endorphins อันอาจนำไปสู่ความเข้าใจว่ายาในกลุ่มมอร์ฟินมีกลไกการออกฤทธิ์และทำให้เสพติดได้อย่างไร ซึ่งอาจสามารถหาวิธีการรักษาได้ตั้งขึ้นจากความรู้ดังกล่าว ในบทความนี้จะนำมาสรุปไว้โดยสังเขป

กลไกทางชีวเคมีของการติดยา

รายละเอียดเกี่ยวกับหลักการและวิธีการซึ่งนำไปสู่การค้นพบ Opiate receptors, Opioid peptides (Enkephalins และ Endorphins) นั้น มีบทความปริทัศน์หลายเรื่อง และหนังสือหลายเล่มได้กล่าวถึงไว้แล้ว (6-10) ความก้าวหน้าของงานวิจัยในเรื่องนี้ แม้ว่ายังไม่ถึงขั้นนำไปสู่การใช้ยาใหม่ในการรักษาโรคชนิดใดชนิดหนึ่ง แต่ก็นับได้ว่าเป็นขั้นสำคัญที่ได้นำไปสู่ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับการทำงานของสมองเพิ่มขึ้นหลายเรื่อง มีหลักฐานหลายประการที่แสดงว่า Enkephalins และ Endorphins อาจทำหน้าที่ในสมองและไขสันหลังในลักษณะของสารส่งกระแสประสาท (Neurotransmitter) หรือสารปรับระดับการส่งกระแสประสาท (Neuromodulator) แต่การที่จะชี้แนะลงไปว่าสารเหล่านี้เกี่ยวข้องอยู่กับการทำงานของสมองหรือความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งนั้น จำเป็นจะต้องอาศัยข้อมูลเพิ่มเติมอีกหลายทาง เช่นการให้สารกลุ่มนี้หรือการยับยั้งการทำงานด้วย Antagonist จะส่งผลต่อเรื่องนั้นๆ อย่างไร ถึงแม้ว่าการตีความจากผลของการให้ Enkephalins, Endorphins หรืออนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้น และผลที่หักล้างหรือผลอื่นๆ ที่เกิดขึ้นจากการให้ Antagonist เช่น Naloxone จะอาศัย

ข้อสมมุติซึ่งอาจไม่เป็นจริงอยู่หลายข้อและอาจไม่เป็นการเพียงพอที่จะสรุปว่าผลที่ศึกษาอยู่นั้น เกิดขึ้นผ่านระบบ Opiate receptors-opioid peptides หรือไม่ (11) แต่ข้อมูลเหล่านี้ก็เป็นปัจจัยที่จำเป็นเพื่อเป็นแนวทางให้หาหลักฐานจากหลายๆ วิธีมายืนยันถึงบทบาททางสรีรวิทยาของระบบ Opiate receptors ดังกล่าว

ข้อมูลที่น่าสนใจด้านหนึ่งบ่งชี้ว่าเซลล์ของ Enkephalin อาจมีปลายประสาทยับยั้งอยู่ที่ Presynaptic membrane ของปลายประสาทอื่นๆ หลายชนิด เช่น

1. อยู่ที่ปลายประสาทและยับยั้งการหลั่งของ Substance P ที่ Afferent terminals ใน Substantia gelatinosa ใน Dorsal horn ของไขสันหลัง ซึ่งเชื่อกันว่าเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด (Pain) และผลแก้ปวดของยากลุ่มมอร์ฟิน (12)

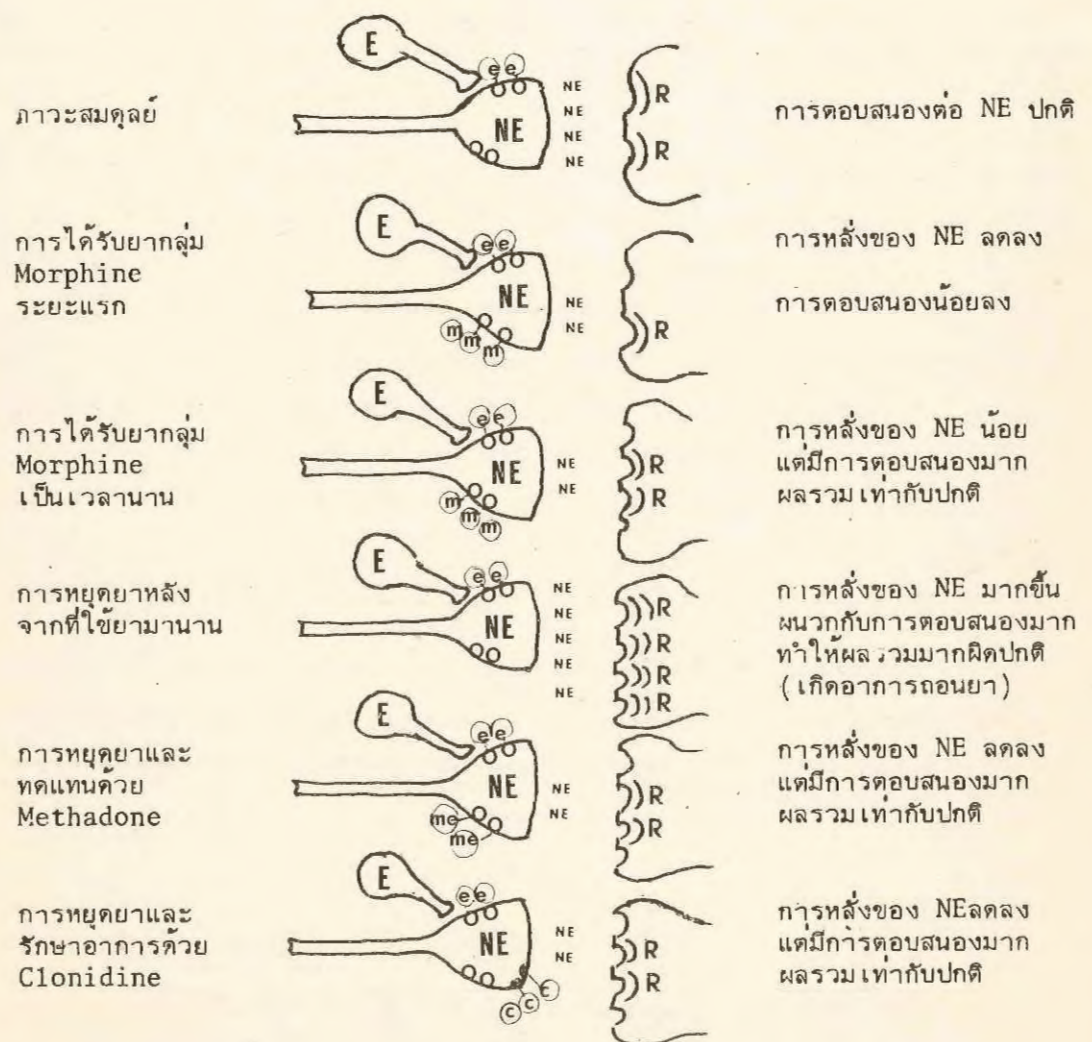
2. อยู่ที่ปลายประสาทและยับยั้งการหลั่งของ Dopamine ใน Basal ganglia และใน Limbic system (13,14) ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหว อารมณ์ และความผิดปกติของจิตประสาทหลายประการ รวมทั้งโรคจิตเภท เป็นต้น (15)

3. อยู่ที่ปลายประสาทและยับยั้งการหลั่งของ Norepinephrine ในหลายส่วนของสมอง (16-18) เซลล์ของ Norepinephrine กลุ่มหนึ่งเริ่มจาก Locus coeruleus ในก้านสมองและปลายประสาทกระจายไปยังสมองหลายส่วนและมีหน้าที่ควบคุมพฤติกรรมต่างๆ หลายประการ (19)

จากข้อมูลเหล่านี้ทำให้มีผู้เสนอแนะว่ากลไกการเกิด Tolerance และการติดยากลุ่มมอร์ฟินอาจเกิดจากการเสียความสมดุลระหว่างระบบของ Opiate receptor หรือการทำงานของ Enkephalins กับระบบของสารส่งกระแสประสาทอื่นๆ เช่น Norepinephrine หรือ Dopamine หรือการส่งกระแสประสาทหลายชนิดรวมกัน (รายละเอียดโปรดดู 7,13,18, 20-22)

สมมุติฐานการสมดุลระหว่าง Enkephalins-Norepinephrine เสนอว่าการที่สารกลุ่มมอร์ฟินไปออกฤทธิ์ต่อ Opiate receptor ที่ปลายประสาทของ Norepinephrine และกกดการหลั่งของ Norepinephrine เช่นนั้น นานเข้าจะทำให้ Receptor ของ Norepinephrine ที่เซลล์ฝ่ายรับเกิดความไวมากเกินไป (Receptor supersensitivity) เป็นการปรับสภาพให้ผิดไปจากเดิมและทำให้การตอบสนองต่อสารกลุ่มมอร์ฟินลดลง (เกิด Tolerance) เมื่อหยุดการใช้ยาเสพติด การหลั่งของ Norepinephrine จะกลับเป็นปกติ (หรืออาจมากกว่าปกติ) เมื่อผนวกกับความไวของการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นจะมีผลรวมของการตอบสนองมากเกินไปจนกลายเป็นอาการถอนยา (Withdrawal) ซึ่งต้องการยากลุ่มมอร์ฟิน เช่น

Methadone ไปกดการหลั่งของ Norepinephrine เพื่อลดอาการดั่งกล่าว หรือยาอื่นๆ เช่นการใช้ Clonidine ซึ่งกระตุ้นที่ α_2 -receptor ที่ปลายประสาทหรือเซลล์ของ Norepinephrine และมีผลยับยั้งการหลั่งของ Norepinephrine (23-25) กลไกตามสมมติฐานที่กล่าวมาแล้วอาจสรุปได้ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนผังแสดงสมมติฐานซึ่งอธิบายถึงบทบาทของ Enkephalins (e) ซึ่งหลั่งจาก Enkephalin neurons (E) และ Morphine (m) ซึ่งออกฤทธิ์ต่อ Opiate receptors (O) ซึ่งอยู่ที่ปลายประสาท Norepinephrine (NE) ทำให้มีการหลั่งของ NE ลดลง และการใช้ Morphine จะทำให้เกิด Supersensitivity ที่ Post-synaptic receptors (R) ทำให้มี Tolerance และมีอาการถอนยาซึ่งระงับได้ด้วย Methadone (me) หรือ Clonidine (c).

มีข้อซึ่งควรพิจารณาเพิ่มเติมอีกหลายประเด็นในกรณีที่เกี่ยวข้องกับกลไกการทำให้เกิดการทนยาและอาการถอนยากลุ่มมอร์ฟีนดังกล่าวมาแล้ว เช่น จากข้อมูลซึ่งแสดงว่าระบบ Enkephalins อาจยับยั้งอยู่ที่ปลายประสาทหลายชนิด และมีสมมูลกับเซลล์ประสาทหลายระบบ ภายหลังจากการได้รับยากลุ่มมอร์ฟีนเป็นเวลานาน เซลล์ประสาทหลายๆ ระบบอาจมีขบวนการชดเชย (เช่น Receptor supersensitivity) ได้เช่นเดียวกับระบบของ Norepinephrine ดังตัวอย่างที่มีผู้เสนอสมมุติฐานที่เกี่ยวข้องกับ Dopamine (ดู 14) ที่ Opiate receptor เองก็อาจมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นได้ด้วย เช่นข้อมูลซึ่งแสดงว่าอาจมี Hypertrophy ของเอนไซม์ Adenylate cyclase หลังจากการยับยั้งเป็นเวลานาน โดยยากลุ่มมอร์ฟีน (26) หรือตัวอย่างการพบว่าระดับของ Peptides หลายชนิดในสมองถูกเปลี่ยนแปลงไปหลังจากการฉีดมอร์ฟีน (20)

การรักษาอาการถอนยา

ก. หลักการและความสำคัญของวิธีการที่เหมาะสม

กรรมวิธีในการบำบัดรักษาอาการถอนยาเท่าที่ปฏิบัติกันอยู่ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศนั้นมีมากมายหลายแบบ โดยมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันไป (2,27) กล่าวโดยทั่วไปอาจแบ่งวิธีการต่างๆ ออกได้เป็น 4 ประเภทใหญ่ๆ คือ

1. การหักดิบ (Cold Turkey) ซึ่งไม่มีการให้ยาช่วยเลยนอกจากการให้อาหาร น้ำ และการพักผ่อนอย่างพอเพียง การถือสัจจะ สาบาน หรือสะกดจิต หรือวิธีจิตบำบัดอื่นๆ อาจใช้ร่วมกับวิธีนี้ด้วย
2. การใช้ยาสมุนไพร
3. การใช้ยาแผนปัจจุบันชนิดต่างๆ ดังจะกล่าวถึงต่อไป
4. วิธีการอื่นๆ ซึ่งมีผลในการลดอาการถอนยา เช่น การฝังเข็ม ช็อตไฟฟ้า ผ่าตัดสมอง

วิธีการทั้งหมดที่กล่าวมาแล้วนี้ยังไม่มีวิธีไหนสมบูรณ์ที่สุด วิธีการที่เหมาะสมนั้นมีความสำคัญมาก กล่าวคือจะต้องได้ผลเร็ว ปฏิบัติง่าย ไม่ทรมานผู้ป่วย ไม่เสียการดำเนินชีวิตประจำวัน ไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก ไม่เสี่ยงต่อปัญหาอื่นๆ ที่จะติดตามมา เช่น ผลเสียของยาหรือการติดยาชนิดใหม่ และวิธีที่ต้นๆ จะสามารถป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีกได้

เนื่องจากยังไม่มีวิธีใดที่สมบูรณ์และเหมาะสมกับผู้ป่วยทุกกรณี ผู้บำบัดรักษาการติดยาเสพติดในหลายประเทศทั่วโลกจึงมีความเห็นตรงกันว่าน่าจะศึกษาวิธีการต่างๆ ให้ใช้ได้หลายๆ แบบ

ดังข้อสรุปของ นพ.สมทรง กาญจนะสุด (2) ว่าไม่ควรยึดถือแบบอย่างการรักษายาเสพติดเพียงอย่างใดอย่างหนึ่งที่อาจจะเห็นว่าดีที่สุด เพราะการติดยาเสพติดของมนุษย์มีสาเหตุมาอย่างสลับซับซ้อน และลักษณะสภาพการณ์ต่างๆ อาจแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคลและในการติดยาแต่ละประเภท ฉะนั้นจึงควรยอมรับวิธีการบำบัดรักษาในแบบอย่างหลายๆ อย่างรวมกันไป ตามแต่ละลักษณะของผู้ติดยาเสพติด เรียกว่าเป็น Multimodality treatment เพื่อให้โอกาสแก่ผู้ติดยาในรูปต่างๆ ที่อาจมีปฏิกิริยาตอบสนองการรักษาแบบใดผลดีกว่า

ข. การใช้ยาเพื่อรักษาอาการถอนยา

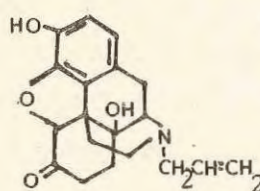
วิธีการรักษาอาการถอนยาโดยใช้ยาแผนปัจจุบัน อาจนับได้ว่าเป็นวิธีที่ปฏิบัติกันอยู่อย่างกว้างขวางที่สุดในปัจจุบัน โดยแบ่งชนิดของยาตามลักษณะการออกฤทธิ์ได้เป็น

1. Opiate agonist หรือ Partial agonist เช่น การควบคุมโดยให้ฝิ่น (Opium) หรือมอร์ฟิน หรือเฮโรอินโดยตรง การใช้เมธาโดน หรืออนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์ได้นาน เช่น (Levo-alpha-acetylmethadol) และการใช้ อนุพันธ์ของ Endorphins
2. Narcotic antagonist คือ ยาซึ่งไม่มีฤทธิ์แบบมอร์ฟิน แต่ต้านฤทธิ์ของ ยาเสพติดได้ เช่น Naloxone และ Naltrexone
3. การใช้ยาอื่นๆ ซึ่งมีผลในการลดอาการถอนยา เช่น ยานอนหลับ ยาระงับประสาท (Tranquilizers) และยาซึ่งมีผลยับยั้งที่ Adrenergic systems เช่น Propranolol และ Clonidine

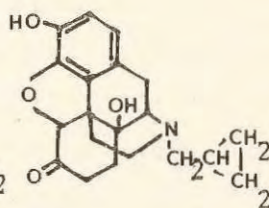
เหตุผลและรายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ยาบางชนิดที่กล่าวมาแล้วจะได้อีกกล่าวถึงในตอนต่อไป โดยจะเน้นเฉพาะยาซึ่งใช้กันมากหรือเป็นวิวัฒนาการใหม่ ซึ่งอาจมีผลดีต่อโครงการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดให้โทษทั้งหมดด้วย เช่น อาจช่วยให้งานฟื้นฟูสมรรถภาพและการป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำได้ผลน่าพอใจยิ่งขึ้น

1. Methadone

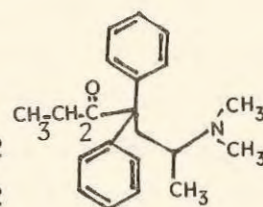
การใช้เฮโรอินโดยตรงสำหรับการควบคุมผู้ติดยาเฮโรอินนั้น มีกฎหมายรับรองในอังกฤษ ให้แพทย์ที่ได้รับอนุญาตเป็นผู้รักษาได้ แต่จากการประเมินผลในระยะต่อมาพบว่าวิธีการดังกล่าวไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร ไม่สามารถปฏิบัติได้กว้างขวาง หรือทำให้เกิดปัญหาหลายอย่างซึ่งต้องมีการควบคุมให้รัดกุม (28) หลักการที่มีเหตุผลกว่าก็คือ การหายาซึ่งสามารถใช้ทดแทนให้เกิดผลเหมือนเฮโรอินได้ แต่มีอันตรายน้อยกว่า และการหยุดยาทำได้ง่ายกว่า ด้วยหลักการนี้แพทย์ในสหรัฐได้เริ่มใช้เมธาโดนทดแทนมอร์ฟินและเฮโรอินมาตั้งแต่ปี 1965 (29)



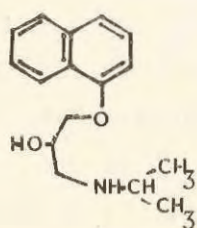
NALOXONE



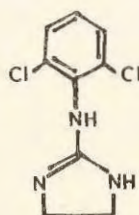
NALTREXONE



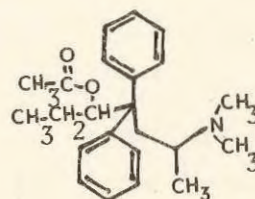
METHADONE



PROPRANOLOL



CLONIDINE



LAAM
(Levo-alpha-acetylmethadol)

รูปที่ 2 สูตรเคมีของยาบางตัวที่ใช้ในการรักษาอาการถอนยา

เมธาโดน เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งมีผลทางเภสัชวิทยาแบบ Partial agonist กล่าวคือ มีผลแก้ปวดได้บ้าง มีผลทำให้เคลิบเคลิ้มใจ กดการหายใจ และเสพติดได้เหมือนกับมอร์ฟีน แต่มีความรุนแรงน้อยกว่า มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น และความรุนแรงของอาการถอนยามีน้อยกว่า (4, 29) ดังนั้นจึงสามารถให้เมธาโดนทดแทนในผู้ติดเฮโรอีน และป้องกันการเกิดอาการถอนยาได้ การให้เมธาโดนวันละครั้งทำได้สะดวก ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดีขึ้น และยังสามารถทำได้ในลักษณะผู้ป่วยนอก ซึ่งทำให้ไม่เสียการดำเนินชีวิตประจำวันของผู้ป่วย และลดปัญหาความยุ่งยากทางครอบครัวและสังคมได้มาก ผลดีดังกล่าวทำให้การรักษาผู้ติดยาเสพติดโดยใช้เมธาโดนทั้งในแบบทดแทน (Substitution) และแบบให้ยาประจำ (Maintenance) เป็นวิธีที่ถือปฏิบัติอย่างกว้างขวางในหลายประเทศทั่วโลก (2, 4, 29-31)

แม้ว่าจะมีปัญหาสำคัญประการหนึ่งสำหรับการรักษาผู้ติดยาเสพติดด้วยเมธาโดน คือ การทวนกลับไปติดยาซ้ำอีก ทำให้ขั้นตอนการถอนพิษยาแทบจะไม่มี ความหมาย แต่การศึกษาในระยะหลังนี้ยังสนับสนุนข้อดีของเมธาโดนอยู่ โดยพบว่าผู้ป่วยที่รักษาแบบให้ยาเป็นประจำยิ่งนานก็ยิ่งมีอัตราทวนกลับไปติดเฮโรอีนอีกน้อยกว่าผู้ป่วยที่ผ่านเพียงขั้นตอนการถอนพิษยา หรือมิได้รับการรักษาด้วยยา (4, 32)

สำหรับข้อบกพร่องของการใช้เมธาโดนนั้นมีอยู่หลายประการ เช่น การรักษาต้องใช้เวลานาน (21 วัน สำหรับการให้แบบทดแทน และหลายเดือนหรือหลายปีสำหรับการให้ประจำ) ต้องเสียเงินซื้อจากต่างประเทศ และข้อสำคัญที่สุดคือ การใช้เมธาโดนเป็นเพียงการเปลี่ยนจากการติดยาเสพติดหรือเฮโรอินไปติดเมธาโดนแทน และแก้ปัญหของเมธาโดนภายหลัง ถ้าการควบคุมไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอจะทำให้เกิดปัญหาการใช้เมธาโดนในทางที่ผิด และการเสพติดเมธาโดนระบวมมากขึ้น ซึ่งมีตัวอย่างที่เกิดขึ้นแล้วทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (27)

ข้อเสียของเมธาโดนต่อผู้ป่วยโดยตรง เท่าที่มีรายงานไว้ (33) มีอาการนอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือท้องผูก เบื่ออาหาร ซึ่งอาจเป็นอาการถอนยาเสพติดเนื่องจากไม่ได้รับยาอย่างพอเพียง ผลเสียจากการได้รับเมธาโดนระยะนาน อาจมีโรคตับอักเสบ ไตอักเสบ ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ และระบบสืบพันธุ์ เช่น ประจำเดือนผิดปกติ ลดความต้องการทางเพศก็อาจพบได้เช่นกัน อันตรายที่สำคัญอีกประการหนึ่งของเมธาโดนเกิดจากอาการพิษเนื่องจากการได้รับยาเกินขนาด หรือมีความทนต่อยาต่ำ ทำให้มีผลกดการหายใจ และมี Pulmonary edema นอกจากนี้ปัญหาการติดสุราที่พบมากในผู้ป่วยซึ่งใช้เมธาโดนเป็นประจำ ซึ่งอาจมีผลเสีย เช่น การเป็นพิษเนื่องจากปฏิกิริยาเสริมกันของยา

2. LAAM (Levo-alpha-acetylmethadol, Methadylacetate)

LAAM เป็นอนุพันธ์ของเมธาโดน ซึ่งถูกสังเคราะห์ขึ้นมาด้วยเหตุผลเดียวกันคือ เพื่อใช้เป็นยาแก้ปวด ในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 การศึกษาในระยะต้นทศวรรษ 1950 พบว่า LAAM มีผลคล้ายมอร์ฟินและทำให้เสพติดได้เช่นกัน มีประสิทธิภาพเท่ากับเมธาโดนในการป้องกันอาการถอนยาในผู้ติดยาเสพติด แต่มีระยะเวลาออกฤทธิ์นานถึง 72 ชั่วโมง (34) อีกหลายปีต่อมาจึงเริ่มมีการศึกษาอย่างจริงจังถึงประสิทธิภาพของ LAAM เปรียบเทียบกับการใช้เมธาโดนในผู้ป่วยซึ่งติดเฮโรอิน (35) การทดลองอีกหลายครั้งในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น สรุปได้ว่า LAAM มีระยะเวลาออกฤทธิ์นานกว่าและอาจให้ยาห่างกัน 2-3 วัน หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ได้ (36) ผลดีข้อนี้ทำให้สามารถใช้วิธีให้ยาแบบผู้ป่วยนอกได้สะดวก โดยให้ผู้ป่วยมารับยาเป็นครั้งๆ ไป ผลข้างเคียงหรือการเป็นพิษเนื่องจากการได้รับยาเกินขนาดก็พบได้ใกล้เคียงกับการใช้เมธาโดน นอกจากนี้การตรวจทางเลือด ปัสสาวะ และการตรวจร่างกายโดยทั่วไป ไม่พบอันตรายนอกเหนือจากที่กล่าวถึงแล้วในกรณีของเมธาโดน (36)

นอกจากการออกฤทธิ์นานซึ่งทำให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกโดยไม่ต้องมารับยาทุกวันแล้ว การที่ยานี้ออกฤทธิ์ช้า (โดยต้องใช้เวลาลงกายนานหลายชั่วโมงจึงจะมีผลต่อจิตใจ) จึงทำให้มีความโน้มเอียงที่ผู้ป่วยจะติดยาต่ำลง ผลดีหลายอย่างเหล่านี้ น่าจะเป็นประโยชน์ต่องานฟื้นฟูสมรรถภาพได้ด้วย

ในระยะ 5 ปีที่ผ่านมาสถาบันต่างๆ หลายแห่งในสหรัฐได้ศึกษากันอย่างกว้างขวาง เพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LAAM และประเมินผลการศึกษาเพื่อรับรองการนำ ยามาใช้ทางคลินิก จากการศึกษากว่า 50 แห่งทั่วสหรัฐโดยมีผู้ป่วยได้รับยาหลายพันราย (36-38) ยืนยันประสิทธิภาพของยาจากขนาดยา 20-40 mg 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในสัปดาห์แรก และเพิ่มขนาด ยาขึ้นจนสามารถควบคุมอาการถอนยาได้ในสัปดาห์ต่อไป ซึ่งอาจใช้ขนาดประมาณ 70-80 mg 3 ครั้งต่อสัปดาห์

อีกวิธีการหนึ่งที่มีผู้เสนอคือ การนำ LAAM มาใช้ร่วมกับเมธาโดน ซึ่งได้ผลดีพอสมควร และน่าจะสะดวกมากขึ้น กล่าวคือการใช้เมธาโดนจากวันจันทร์ถึงพฤหัสบดี และให้ LAAM ไม่เกิน 100 mg ในวันศุกร์ซึ่งทำให้ไม่ต้องใช้ยาในวันเสาร์และอาทิตย์ (38) อนึ่งการปรับเปลี่ยนการ รักษาระหว่าง LAAM กับเมธาโดนไม่มีปัญหาต่อผู้ป่วยแต่ประการใด (37) อาจมีวิธีการใช้ที่เหมาะสมแบบอื่นๆ อีก ซึ่งน่าจะมีการพิจารณาและศึกษาในผู้ติดยาเสพติดในประเทศเราต่อไป

3. Endorphins

การที่สามารถศึกษา Opiate receptor binding และได้ข้อมูลในระยะต่อมาว่า Enkephalins และ Endorphins อาจมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของมอร์ฟินและการติดยาเสพติดดังได้กล่าวถึงแล้ว ทำให้มีแนวคิดอีกด้านหนึ่งที่จะให้ Enkephalins หรือ Endorphins ไปออกฤทธิ์แทนมอร์ฟินหรือเฮโรอีนคล้ายกับหลักการให้เมธาโดน เนื่องจาก Enkephalins ถูกทำลายได้เร็วเมื่อฉีดเข้าในสัตว์ทดลอง ทำให้ออกฤทธิ์สั้นมาก (39) งานวิจัยส่วนหนึ่งจึงมุ่งไปที่ การฉีด Endorphins และสังเกตผลต่อพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง หรืออีกทางหนึ่งได้สังเคราะห์ อนุพันธ์ของ Enkephalins และ Endorphins ขึ้นมาหลายชนิดซึ่งไม่ถูกทำลายเร็วรวมทั้งออกฤทธิ์ได้แรงและนานขึ้น เมื่อเป็นเช่นนี้ก็มีความหวังกันว่าจะได้อนุพันธ์ใหม่ๆ บางตัวที่เหมาะสมที่จะใช้ แทนมอร์ฟินหรือเมธาโดนหรือยิ่งกว่านั้นอาจจะได้สารที่มีแต่ผลแก้ปวด หรือผลในการรักษาโรคจิต ประสาทโดยไม่มีผลเป็นยาเสพติด และบางตัวอาจใช้รักษาผู้ติดยาเสพติดได้ แต่เท่าที่มีรายงาน ผลการทดลองทั้งในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยทำให้ความหวังเหล่านี้เลื่อนไป เพราะนอกจากจะต้อง สิ้นเปลืองในการศึกษาอย่างมากแล้ว ยาเหล่านี้ทุกตัวซึ่งออกฤทธิ์ต่อ Opiate receptors และมีผลแก้ปวดจะมีผลซึ่งล่อว่าจะทำให้เสพติดเหมือนกับมอร์ฟินได้ด้วย (8,39,40)

4. Narcotic Antagonist : Naloxone & Naltrexone

Narcotic antagonists หมายถึงสารที่ตัวมันเองไม่มีผลเหมือนสารกลุ่มมอร์ฟิน แต่มีความสามารถในการจับกับ Opiate receptors และยับยั้งการออกฤทธิ์ของสารที่เป็น Agonist ได้ ดังนั้นสารกลุ่มนี้จะไม่มีคุณสมบัติเป็นยาเสพติด แต่เมื่อได้รับสารนี้แล้ว การได้รับ มอร์ฟินหรือเฮโรอีนจะไม่ทำให้เกิดผลทั้งในการแก้ปวด อารมณ์เคลิบเคลิ้ม หรือการติดยา ในกรณี ที่ได้รับมอร์ฟินหรือเฮโรอีนมากเกินไปขนาด การให้ Antagonist จะไปช่วยลดผลของยาเสพติดได้

คุณสมบัติเช่นนี้ทำให้หวังกันว่าจะสามารถใช้ Antagonist ในการถอนพิษยาและป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีกได้

ยาสังเคราะห์ซึ่งสามารถยับยั้งฤทธิ์ของมอร์ฟินได้ และนำมาใช้ในทางการแพทย์เป็นตัวแรก คือ N-allylnormorphine หรือ Nalorphine (Nalline[®]) ในระยะต่อมาได้มีการสังเคราะห์สารที่คล้ายกันขึ้นมาอีกหลายชนิด เช่น Naloxone (Narcan[®]), Cyclazocine, Pentazocine และสารอื่นๆ ทั้งในกลุ่มที่มีสูตรแบบ Morphine, Morphinan, Benzomorphan, Meperidine (5,22,41) สารเหล่านี้ส่วนมากมีคุณสมบัติผสมระหว่าง Antagonist (ลบล้างผลของมอร์ฟิน) และ Agonist (มีผลเหมือนมอร์ฟินเช่นแก้ปวด) นอกจาก Naloxone ซึ่งเกือบไม่มีผลของมอร์ฟินเลย ไม่ว่าจะเป็นที่ Opiate receptor subtypes ต่างๆ (22,41,42)

ในปี 1966 Martin และคณะ (43) ได้รายงานผลการให้ Cyclazocine ในคนซึ่งพบว่ายานี้ยับยั้งฤทธิ์ของมอร์ฟินได้ถึง 24 ชั่วโมง ในระยะที่ได้รับ Cyclazocine อยู่ การฉีดมอร์ฟินหลายๆ ครั้งจะไม่ทำให้เกิดการติดยาได้เลย แต่การศึกษาจากหลายกลุ่มในระยะต่อมาพบว่า Cyclazocine ทำให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่างที่สำคัญคือ Dysphoric effects ซึ่งมีอาการง่วงซึม การมองเห็นภาพหลอน และความคิดผิดปกติไปในบางราย การหยุดยาทันทีทำให้เกิดอาการนอนไม่หลับ น้ำมูกไหล น้ำตาไหล (44) จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมกัน

ต่อมามีความพยายามที่จะใช้สารที่เป็น Pure Antagonist เช่น Naloxone เพื่อหลีกเลี่ยงผลเสียจากการออกฤทธิ์แบบ Agonist ของ Cyclazocine แม้ว่าวิธีการใช้ Naloxone จะได้ผลและมีผลเสียน้อยกว่าแต่ก็ไม่เหมาะสมที่จะใช้ประจำเพราะยานี้สังเคราะห์ยาก มีราคาแพง การดูดซึมจากทางเดินอาหารไม่ดี และมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้นเพียงไม่กี่ชั่วโมงเท่านั้น (3, 5, 44)

ในปี 1973 Martin และคณะ (45) ซึ่งได้พยายามหาวิธีใช้ Antagonist อีกหลายชนิดพบว่า EN 1639 A หรือ Naltrexone เป็นตัวที่มีคุณสมบัติเหมาะสมมาก กล่าวคือ มีความแรง (Potency) สูง มีผลแบบ Agonist น้อยมาก และมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้นกว่า Naloxone หลายเท่า การศึกษาโดยผู้วิจัยอีกหลายกลุ่มในระยะต่อมา โดยการสนับสนุนอย่างมากจากหน่วยงาน National Institute on Drug Abuse (NIDA) และ Special Action Office for Drug Abuse Prevention (SAODAP) ของสหรัฐอเมริกา ทำให้มีข้อมูลจำนวนมากเกี่ยวกับผลของ Naltrexone รวมทั้งประสิทธิภาพในการป้องกันมิให้ผู้ป่วยได้รับผลจากยาากลุ่มมอร์ฟิน และความปลอดภัยจากการใช้ระยะนาน (3,44) ข้อมูลจากการให้ยาในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยกว่าพันคน ไม่พบผลเสียร้ายแรงต่อระบบสืบพันธุ์ ต่อทารกในครรภ์หรือผลอื่นๆ แม้ว่าผลการใช้ยาระยะนานจะยังมีน้อยและมีปัญหาผู้ป่วยหลบไปจากการรักษาจำนวนมาก แต่ก็ยังเห็นได้ชัดว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Naltrexone เป็นเวลานานจะมีอัตราการกลับไปติดยาซ้ำอีกน้อยลง (44)

จากการที่ Antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการจับของ Agonist ที่ Opiate receptors การให้ยา Antagonist ปริมาณมากพอในผู้ป่วยที่ติดยาเสพติดอยู่แล้วจะมีผลยับยั้งฤทธิ์ของยาเสพติด ทำให้แสดงอาการถอนยาอย่างทันทีทันใดได้ (4,42) แต่จากการมองอีกด้านหนึ่ง การใช้วิธีนี้อาจกระตุ้นให้อาการถอนยาต่างๆ หายไปได้เร็วขึ้น และผู้ป่วยบางคนอาจมีอาการได้และชอบที่จะให้อาการถอนยาในระยะสั้น แม้ว่าอาการจะรุนแรงกว่าก็ตาม จากการทดลองกับผู้ป่วยที่ติดเมธาโดนอยู่โดยให้กิน Naloxone มีผู้วิจัยหลายกลุ่มรายงานว่าการถอนยาซึ่งเกิดขึ้นไม่มีอันตรายมากไปกว่าอาการถอนยาซึ่งเกิดขึ้นเมื่อไม่ได้รับยา (44,46,47) นอกจากนี้วิธีถอนพิษยาอย่างเร่งด่วนโดยใช้ Naloxone นี้ อาจนำไปใช้เพื่อเร่งให้สามารถใช้ยา Naltrexone ได้ภายใน 1-2 วัน ซึ่งจะสามารถป้องกันฤทธิ์ของยากลุ่มมอร์ฟินได้ในระยะยาว Resnick และคณะ (46) ใช้วิธีดังกล่าวฉีด Naloxone ขนาด 1.2 mg ทุก 30 นาทีเป็นเวลา 3-6 ชั่วโมง ตามด้วยการฉีด Naltrexone ทุกชั่วโมงโดยเพิ่มขนาดยาขึ้นทีละน้อย จากวิธีการดังกล่าวสามารถให้ Naltrexone maintenance ได้ใน 48 ชม.

มีปัญหาดังกล่าวอีกประการหนึ่งเกี่ยวกับการใช้ Narcotic antagonists ซึ่งยังไม่มีความชัดเจน นั่นคือ ยาเหล่านี้ไปรบกวนการทำงานโดยปกติของ Opiate receptor-enkephalins-endorphins อย่างไรบ้าง และจะก่อให้เกิดผลเสียได้แค่ไหน การให้ยาในอาสาสมัครและผู้ป่วยกว่าพันคนพบเพียงผลเสียซึ่งเป็นอาการถอนยาและมีอาการไม่รุนแรง หรือพิสูจน์ไม่ได้ว่าเกิดจากการใช้ Antagonist (3,42,48) อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมอีกมากเกี่ยวกับผลการใช้ยาระยะยาวและผลของยาต่อพฤติกรรมต่าง ๆ ซึ่งระบบของ Opiate receptors มีส่วนเกี่ยวข้องอยู่

5. Propranolol

เมื่อประมาณปี 1972 มีผู้หวังกันว่า การยับยั้งที่ β -adrenergic receptor อาจจะสามารถรักษาอาการถอนยาได้ โดยในขณะนั้นมีทั้งรายงานผลการใช้ Propranolol ในการรักษาผู้ติดยาเสพติดและรายงานซึ่งเสนอว่ายาที่มีฤทธิ์เป็น Narcotic antagonist การศึกษาในระยะต่อมาไม่พบว่า Propranolol มีผลแบบ Narcotic antagonist แต่ประการใด และยานี้มีผลเพียงเล็กน้อยเท่านั้นต่ออาการถอนยา โดยการใช้ Propranolol ช่วยให้สามารถลดขนาดการใช้เมธาโดน ซึ่งใช้เป็นยาทดแทนเฮโรอีนลงมาได้ (29) ผลดังกล่าวของ Propranolol อาจเป็นผลต่ออาการทางกาย (Somatic symptoms) เท่านั้นก็ได้ ยังไม่มีข้อมูลซึ่งแสดงว่ายานี้มีผลต่อความรู้สึกอยากยาหรือไม่ ผู้ศึกษาดังกล่าวสรุปว่า ผลดีเพียงเล็กน้อยเช่นนี้ไม่เพียงพอที่จะใช้ Propranolol เป็นยาร่วมในการรักษาผู้ติดยาเสพติด

6. Clonidine

Clonidine (Catapres[®]) เป็น α_2 -adrenergic receptor agonist ซึ่งใช้ทางคลินิกมาหลายปีในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เพราะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ต่อมาเมื่อมีข้อมูลซึ่งแสดงว่า Clonidine อาจออกฤทธิ์ในสมองด้วย โดยการกระตุ้นที่ α_2 -receptor ที่ Presynaptic membrane มีผลยับยั้งการหลั่งของ Norepinephrine จากปลายประสาท (23-25) จากความรู้ว่า 1) มี Opiate receptor อยู่ที่ปลายประสาท Norepinephrine และมอร์ฟินออกฤทธิ์กีดการทำงานของเซลล์ที่ Locus coeruleus และกีดการหลั่งของ Norepinephrine (16,18) และ 2) การกระตุ้นที่เซลล์ของ Norepinephrine ใน Locus coeruleus ด้วยยาหรือด้วยไฟฟ้า ทำให้สัตว์ทดลองมีอาการคล้ายกับอาการถอนยามอร์ฟินซึ่งทั้ง Clonidine, Enkephalins และมอร์ฟินสามารถยับยั้งอาการเหล่านี้ได้ (50-52) ในปี 1978 Gold และเพื่อนร่วมงาน (53-55) ได้เริ่มทดลองใช้ Clonidine 5 $\mu\text{g/kg/day}$ ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเฮโรอีนมาหลายปี และได้รับเมธาโดนแบบประจำ (15-50 mg/day) มา 6 ถึง 60 เดือน การศึกษาใช้วิธี Double-blind คือให้ผู้ป่วยหยุดยาเมธาโดนและวัดอาการถอนยา 21 ข้อ โดยผู้ป่วยเองหรือพยาบาลและแพทย์ซึ่งไม่รู้ว่าผู้ป่วยได้รับ Clonidine หรือ Placebo ผลการทดลองพบว่า Clonidine สามารถลดอาการถอนยาได้ โดยมีประสิทธิภาพสูงกว่า Placebo อย่างเด่นชัด

ในระยะสองปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาและรายงานเพิ่มขึ้นอีกมาก ทั้งกับผู้ป่วยใน (55-57) และผู้ป่วยนอก (58-60) ขนาดของยา Clonidine ที่ใช้อยู่ระหว่าง 6-17 $\mu\text{g/kg/d}$ (0.3-1.2 mg/d) ขึ้นอยู่กับลักษณะของการติดยา ความดันโลหิต และอาการอื่นๆ ของผู้ป่วยแต่ละคน ผลของการใช้ยาโดยทั่วไปได้ผลน่าพอใจ กล่าวคือ ทำให้สามารถหยุดยาเสพติดได้ทันที และหยุดยา Clonidine ได้ใน 10-14 วัน ซึ่งเมื่อครบกำหนดดังกล่าวแล้ว การฉีด Naloxone แก่ผู้ป่วยจะไม่ทำให้เกิดอาการถอนยาแต่ประการใด

ผลเสียเท่าที่พบจากการใช้ Clonidine ในขนาดสูงๆ คือ อาการง่วงซึม และความดันโลหิตต่ำ ซึ่งถ้าเป็นเช่นนี้ต้องคอยดูแลผู้ป่วยแบบผู้ป่วยใน ในกรณีที่ต้องการรักษาแบบผู้ป่วยนอกอาจแบ่งให้ยานาน้อยๆ ในเวลากลางวัน และให้ขนาดสูงในเวลาก่อนนอนก็ได้ ผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Clonidine และเมธาโดนโดยวิธี Double-blind ในผู้ป่วยนอกพบว่าได้ผลไม่ต่างกัน (39)

สำหรับในประเทศไทย นพ.อรุณ เขาวานาคัย และคณะ (61) ได้ศึกษาผลการใช้ Clonidine ในการรักษาผู้ติดยาเฮโรอีน 40 คน โดยให้ยา 0.15 mg วันละ 3 ครั้ง รวม 14 วัน และวัดความรุนแรงของอาการถอนยา 16 ข้อ เปรียบเทียบกับคำตอบจากผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการถอนยาเมื่อไม่ได้รับยาใดๆ ช่วย ผลการศึกษาพบว่า Clonidine สามารถลดอาการถอนยาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และถือว่าได้ผลน่าพอใจ ผลเสียของ Clonidine ที่พบมากคืออาการเซื่องซึม ปากแห้ง และความดันโลหิตต่ำ

7. Combinations : Clonidine, Naloxone, Naltrexone

วิธีการถอนพิษยาโดยใช้ Antagonist ถึงแม้จะมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าทำได้แต่ก็มีข้อเสียในประเด็นที่จะต้องคอยระมัดระวังรักษาผู้ป่วยแบบคนไข้ใน และมักจะไม่ได้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยเท่าที่ควร แนวทางหนึ่งซึ่งอาจช่วยแก้ปัญหานี้ได้ คือ การหาทางลดอาการถอนยาจากการใช้ Antagonist Riordan และ Kleber (62) ใช้เหตุผลนี้รวมเอาผลดีของการเร่งถอนพิษยาโดย Naloxone กับผลระงับอาการถอนยาโดย Clonidine ทดลองใช้ยาทั้งสองในผู้ป่วยติดยาเสพติด 4 คน โดยให้ยา Clonidine 6 ug/kg แบ่งฉีด 3 ครั้ง ในวันแรก และเพิ่มขนาดเป็น 11 ug/kg ในวันที่ 2 ตามด้วย Naloxone 0.4 mg i.m. ทุก 2 ชม. รวม 6 ครั้ง ในวันที่ 3 ผู้ป่วยได้รับ Clonidine ขนาดต่ำลง แต่เพิ่ม Naloxone เป็น 0.8 mg ทุก 2 ชม. โดยวิธีเช่นนี้พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอาการถอนยาเลยเมื่อฉีด Naloxone 1.2 mg ในวันที่ 4 ผู้วิจัยเสนอว่าน่าจะใช้นaltrexone เป็นยาป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีกให้ผู้ป่วยในวันต่อไปได้

บทสรุป

แนวทางใหญ่สองทางที่กำลังก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็วเกี่ยวกับเรื่องของยาเสพติด กลุ่มมอร์ฟิน และได้นำมาสรุปไว้ในบทความนี้ คือ ประการที่หนึ่ง การพยายามอธิบายถึงบทบาทและหน้าที่ของระบบ Opiate receptors, Enkephalins, Endorphins ในสมองและกลไกที่อาจเกิดขึ้นเกี่ยวกับการติดยาเสพติด การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องดังกล่าวอาจนับได้ว่าเป็นเรื่องใหญ่และผู้วิจัยเกี่ยวกับประสาทวิทยาศาสตร์ (Neurosciences) ทั้งหลายให้ความสนใจมากที่สุด ในยุคปัจจุบัน จนทำให้อีกหลายคนคิดว่าเป็นความสนใจที่มากเกินไปจนกระทบกระเทือนการศึกษาทางด้านอื่นให้พลอยชะงักไป แต่ทั้งหมดนี้ก็ไม่มีใครปฏิเสธได้ว่า ข้อมูลใหม่ๆ ที่ได้รับจากการศึกษาใน 6-7 ปีที่ผ่านมาทำให้เข้าใจการทำงานของสมอง และพยาธิสภาพของโรคต่างๆ ได้เพิ่มขึ้นอย่างมาก

ประการที่สอง คือ วัฒนาการของแนวทางการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดให้โทษ รวมทั้งการนำยาใหม่ๆ เข้ามาใช้ ปัญหาสำคัญซึ่งเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปคือ การที่ผู้ป่วยซึ่งได้รับการถอนพิษแล้วทวนกลับไปติดยาเสพติดซ้ำอีก ซึ่งทำให้จำเป็นที่จะต้องหาวิธีป้องกันและแก้ไขปัญหาดังกล่าว การประเมินผลการรักษาโดยใช้เมธาโดนในสถาบันที่มีชื่อเสียงที่สุดแห่งหนึ่งของโลก (Lexington, Kentucky, USA) พบว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่เคยผ่านการรักษามีประวัติกลับไปติดยาซ้ำอีก (27) ผู้มีประสบการณ์ในการรักษาผู้ติดยาเสพติดมักจะพบว่า "ผู้ป่วยเลิกยาได้แต่ลืมไม่ได้" (27) กล่าวคือ ไม่สามารถจะลืมความสบายที่เคยมีได้ ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปในปัจจุบันว่า วิธีการรักษาที่สมบูรณ์จะต้องมีการฟื้นฟูสมรรถภาพและการติดตามผลหลังการรักษาด้วยเสมอ วิธีการถอนพิษยาที่เหมาะสม นอกจากจะทำให้ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยดีและปฏิบัติได้อย่างกว้างขวางแล้วยังอาจเสริมให้งานฟื้นฟูสมรรถภาพบรรลุผลได้ดีขึ้นด้วย

วิธีการถอนพิษยาโดยใช้เมธาโดนแบบทดแทนหรือแบบประจําวัน มีข้อเสียคือต้องใช้เวลานาน ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากไม่มารับการรักษาจนครบตามกำหนด และการใช้เมธาโดนในทางฟิสิกส์ก็เป็นปัญหาสำคัญเพิ่มขึ้นมาอีก แนวทางใหม่ๆ ที่มีการทดลองแล้วในต่างประเทศว่าได้ผลและมีอันตรายน้อย น่าจะได้รับความสนใจและทดลองศึกษากับผู้ป่วยในประเทศเรา เช่น การใช้อนุพันธ์ของเมธาโดน ซึ่งออกฤทธิ์นาน (LAAM) การใช้ Clonidine เพื่อลดอาการถอนยา และการใช้ Naltrexone เพื่อป้องกันการกลับไปติดยาซ้ำอีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่รักษาหายแล้ว แต่มีแนวโน้มว่าการกลับไปอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดิมจะทำให้กลับไปใช้ยาอีก

แม้ว่าวิธีการใช้ยาใหม่ๆ เหล่านี้จะสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก แต่ถ้าช่วยให้การรักษาสะดวก และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ก็อาจจะคุ้มค่างว่าการที่ต้องกลับมาใช้วิธีเดิมซ้ำแล้วซ้ำอีกก็ได้ อนึ่งเป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าไม่มีวิธีการรักษาแบบใดที่จะเหมาะสมกับผู้ติดยาเสพติดทุกประเภท ซึ่งมีประสิทธิภาพ สภาพทางสังคม และจิตใจต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการรักษาไว้หลายๆ แบบ ซึ่งจะเพิ่มทั้งความสะดวก ทางเลือก และความร่วมมือจากผู้ป่วย และเพิ่มประสิทธิภาพของการบำบัดรักษาทั้งหมดตามเป้าหมายได้

วิจารณ์เพิ่มเติม: Baclofen

มีรายงานที่เกี่ยวข้องกับเรื่องการรักษาอาการถอนยาในกลุ่มมอร์ฟินอีกบางเรื่อง ซึ่งน่าสนใจมาก ทั้งในด้านทฤษฎีและในทางปฏิบัติ เช่น เรื่องของยา Baclofen ซึ่งมีฤทธิ์แก้ปวดและมีผู้เสนอว่าน่าจะเป็นยาที่ใช้ได้ผลในการรักษาอาการถอนยาในกลุ่มมอร์ฟิน (63)

Baclofen เป็นยาที่ใช้ในทางการแพทย์มาประมาณ 10 ปีแล้ว โดยใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งเนื่องจากการกระตุ้นของเส้นประสาทจากสมองหรือไขสันหลัง การใช้ยาดังกล่าวอาศัยสมมุติฐานว่ายานี้ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบการส่งกระแสประสาท GABA ทั้งนี้เพราะเริ่มสังเคราะห์สารนี้ขึ้นในฐานะเป็นอนุพันธ์ของ GABA (p-chlorophenyl-GABA) ซึ่งสามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารและผ่านผนังหลอดเลือดเข้าสู่สมองได้ การทดลองในระยะแรกๆ พบว่า Baclofen มีผลหลายประการคล้าย GABA เช่นยับยั้งทั้ง Mono-และ Polysynaptic reflex ของไขสันหลัง ลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ และลดการทำงานของเซลล์ประสาทเมื่อให้เข้าไปในสมองโดยตรง (microiontophoretic techniques) แต่ข้อมูลอีกหลายทางกลับพบว่าการออกฤทธิ์ของยานี้อาจแตกต่างไปจาก GABA เช่นการออกฤทธิ์ของ Baclofen ไม่ถูกยับยั้งโดย Bicuculline (ซึ่งยับยั้งที่ GABA binding) และไม่เพิ่ม Cl^- conductance (ซึ่งเชื่อกันว่าเป็นการตอบสนองของการกระตุ้นที่ GABA receptors) ท้ายที่สุด เมื่อมีผู้ศึกษาเกี่ยวกับ GABA binding กันอย่างแพร่หลายก็พบว่า Baclofen มีได้แย่งที่จับกับ GABA

ข้อสรุปเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ Baclofen ดูเหมือนจะชัดเจนขึ้นหลังจากการพบลักษณะย่อยของ GABA receptors ว่าอาจแบ่งได้หลายกลุ่ม กลุ่มที่ไม่ถูกแย่งที่โดย Bicuculline เรียกว่า GABA_B และนักวิจัยในอังกฤษได้พบว่า Baclofen แย่งที่ GABA และจับอย่าง Stereospecific ที่ GABA_B (64) การกระตุ้นที่ GABA_B receptor ดังกล่าวไม่มีผลต่อ Cl⁻ Conductance แต่อาจมีผลต่อ Ca⁺⁺ channels ที่ปลายประสาท ซิมพาเทติกมีผลลดการหลั่งของ Norepinephrine และใน Slice ของสมองมีผลลดการหลั่ง Catecholamines และ Serotonin ผลของ Baclofen ประการหนึ่งที่เชื่อกันว่าอาจเกิดจากการกระตุ้นที่ GABA_B receptor คือผลแก้ปวด (65,66) ซึ่งอาจเกิดโดยการยับยั้งการหลั่งของสารส่งกระแสประสาทในไขสันหลังและสมองคล้ายกับผลของมอร์ฟีน ข้อที่แตกต่างกันคือผลของ Baclofen ไม่ถูกยับยั้งโดย Naloxone (65) และผลการส่งกระแสประสาทก็ลดได้มากที่สุดเพียงบางส่วนเท่านั้น (มอร์ฟีนอาจยับยั้งได้หมด) เหล่านี้เป็นเหตุผลที่ Bowery (63) เสนอว่า Baclofen น่าจะใช้ได้ผลในการรักษาอาการถอนยา ถ้าเช่นนั้นทฤษฎีการสมมูลย์ของระบบสารส่งกระแสประสาท และความผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดยาเสพติดกลุ่มมอร์ฟีนก็คงจะต้องเพิ่มบทบาทของ GABA เข้าไปด้วยอีกกลุ่มหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. เพลินพิศ วัชรโชติ. การรักษาผู้ติดยาเสพติด. วิทยาสารเสนารักษ์ 32:21-24, 2522.
2. สมทรง กาญจนะหุต. หลักการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติดให้โทษ. เอกสารสำหรับการประชุมวิชาการระดับชาติเกี่ยวกับการรักษาผู้ติดยาเสพติด โรงแรมอินทราจีเจนท์ กรุงเทพฯ 10-14 พฤศจิกายน 2523.
3. Julius,D. and Renault,P. Editors : Narcotic Antagonists : Naltrexone, Progress Report. NIDA Research Monograph 9, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1976.
4. Kissin,B., Lowinson,J.H. and Millman, R.B. Editors : Recent developments in chemotherapy of narcotic addiction. Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 311, 1978.
5. Braude,M.C., Harris,L.S., Way,E.L., et al. Editors : Narcotic Antagonists. Raven Press, New York, 1973.
6. บพิตร กลางกลยา. Opiate receptor และสารที่ออกฤทธิ์เหมือนฝิ่นในสมอง. วิทยาสารเสนารักษ์ 32:279, 2522.
7. บพิตร กลางกลยา. Opiate receptors and opioid peptidesสรุปความก้าวหน้าของงานวิจัยและความสำคัญทางคลินิก. วิทยาสารเสนารักษ์ 34:241-257, 2524.

8. Adler, M.W. Opioid peptides. *Life Sci.* 26:497-510, 1980.
9. Snyder, S.H. Brain peptides as neurotransmitters. *Science* 209:976-983, 1980.
10. Costa, E. and Trabucchi, M. Editors : Neural Peptides and Neuronal Communication. *Advance in Biochemical Psychopharmacology Volume 22.* Raven Press, New York, 1980.
11. บพิตร กลางกัลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. *วารสารเภสัชวิทยา* 3:85-93, 2524.
12. Henry, J.L. Substance P and Pain : an updating. *Trends in Neurosci.* 3:95-97, 1980.
13. Schwartz, J-C. Opiate receptors on catecholaminergic neurones in brain. *Trends in Neurosci.* 2:137-139, 1979.
14. Kuschinsky, K. Psychic dependence on opioids: mediated by dopaminergic mechanisms in the striatum. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2:287-289, 1981.
15. บพิตร กลางกัลยา. Dopamine วิเคราะห์บทบาทต่อการทำงานและความผิดปกติของสมอง. *วิทยาสารเสนารักษ์* 33:135-146, 2523.
16. Korf, J., Bunney, B.S. and Aghajanian, G.K. Noradrenergic neurons : morphine inhibition of spontaneous activity. *Eur.J.Pharmacol.* 25:165-169, 1974.
17. Kuhar, M.J. Opiate receptor : Some anatomical and physiological aspects. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 311:35-48, 1978.
18. Llorens, C., Martress, M.P., Baudry, M. and Schwartz, J.C. Hypersensitivity to noradrenaline in cortex after chronic morphine : relevance to tolerance and dependence. *Nature* 274:603-605, 1978.
19. Mason, S.T. Noradrenaline and behaviour. *Trends in Neurosci.* 2:82-84, 1978.
20. Morley, J.E., Yamada, T., Walsh, J.H., et al. Morphine addiction and with-drawal alter brain peptide concentrations. *Life Sci.* 26:2239-2244, 1980.
21. Overstreet, K.H. and Yamamura, H.I. Receptor alterations and drug tolerance. *Life Sci.* 25:1865-1878, 1979.
22. Way, E.L. and Glasgow, C. Recent development in morphine analgesia: tolerance and dependence. In : *Psychopharmacology : A Generation*

- of Progress, ed. by M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam pp. 1535-1555, Raven Press, New York, 1978.
23. Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. *Life Sci.* 9:513-523, 1970.
 24. Starke, K. and Altman, K.P. Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine : an action of prejunctional α -receptor. *Neuropharmacology.* 12:339-347, 1973.
 25. Svensson, T.H., Bunny, B.S. and Aghajanian, G.K. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α -adrenergic agonist clonidine. *Brain Res.* 92:291-306, 1975.
 26. Collier, H.O.J. Cellular site of opiate dependence. *Nature* 283:625-629, 1980.
 27. อรุณ เขาวานาศัย. บรรยายในการประชุมวิชาการระดับชาติ เกี่ยวกับการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด โรงแรมอินทราวิเจนท์ 10-14 พฤศจิกายน 2523.
 28. Hartnoll, R.L., Mitcheson, M.C., Battersby, A., et al. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch. Gen. Psychiat.* 37: 877-884, 1980.
 29. Inciardi, J.A. Editor : Methadone Diversion : Experiences and Issues. Service Research Monograph Series, National Institute on Drug Abuse U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1977.
 30. Dole, V.P. and Joseph, K. Long-term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 311:181-189, 1978.
 31. Newman, R.G. and Whitehill, W.B. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 2:485-488, 1979.
 32. Bale, R.N., Van stone, W.W., Kuldau, J.M., et al. Therapeutic communities VS methadone maintenance. *Arch. Gen. Psychiat.* 37:179-193, 1980.
 33. Kreek, M.J. Medical complications in methadone patients. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 311:110-134, 1978.
 34. Fraser, H.F. and Isbell, H. Actions and addiction liabilities of alphaacetylmethadols in man. *J.Pharmacol. Exp. Ther.* 105:458-465, 1952.

35. Jaffe, J.H., Schuster, C.R., Smith, B.B. and Blachley, P.H. Comparison of acetylmethadol and methadone in the treatment of long-term heroin users. *JAMA* 211:1834-1836, 1970.
36. Blaine, J.D., Renault, P., Livine, G.L. and Whysner, J.A. Clinical use of LAAM. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 311:214-231, 1978.
37. Ling, W., Blakis, M., Holmes, E.D., et al. Restabilization with methadone after methadyl acetate maintenance. *Arch.Gen.Psychiat.* 37:194-196, 1980.
38. Ling, W., Klett, J.C. and Gillis, R.D. A Cooperative clinical study of methadyl acetate. *Arch. Gen. Psychiat.* 37:908-911, 1980.
39. Hughes, J. Enkephalin and drug dependence. *Brit.J.Addict.* 71:199-209, 1976.
40. Wei, L. and Loh, H. Physical dependence on opiate-like peptides. *Science* 193:1262-1263, 1976.
41. Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th. edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.
42. O'Brien, C.P., Greenstein, R., Ternes, J. and Woody, G.E. Clinical pharmacology of narcotic antagonists. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 311:232-240, 1978.
43. Martin, W.R., Gorodetzky, C.W. and McClane, T.K. An experimental study in the treatment of narcotic addicts with cyclazocine. *Clin.Pharmacol. Ther.* 7:455-564, 1966.
44. Resnick, R.B., Schuyten-Ressnick, E. and Washton, A.M. Assessment of narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20:463-474, 1980.
45. Martin, W.R., Jasinski, D.R. and Mansky, P.A. Naltrexone an antagonist for the treatment of heroin dependence : effects in man. *Arch. Gen. Psychiat.* 28:782-791, 1973.
46. Kurland, A.A. and McCabe, L. Rapid detoxification of the narcotic addict with naloxone hydrochloride : a preliminary report. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16:66-75, 1976.

47. Resnick,R.B., Kestenbaum,R.S., Washton,A. and Poole,D. Naloxone-precipitated withdrawal : a method for rapid induction onto naltrexone. Clin. Pharmacol. Ther. 21:409-412, 1977.
48. Judd,L.L., Janowsky,D.S., Segal,D.S. and Huey,L.Y. Naloxone-induced behavioral and physiological effects in normal and manic subjects. Arch. Gen. Psychiat. 37:583-586, 1980.
49. Hollister,L.E. and Prusmack,J.J. Propranolol in withdrawal from opiates. Arch. Gen. Psychiat. 31:659-698, 1974.
50. Aghajanian,G.K. Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. Nature 276: 186-188, 1978.
51. Gold,M.S. and Redmond, D.E.,Jr. Pharmacological activation and inhibition of noradrenergic activity alter specifec behaviors in nonhuman primates. Neurosci. Abst. 3:250, 1977.
52. Redmond,D.E.,Jr, Gold,M.S. and Hwang,Y.H. Enkephalin acts to inhibit locus coeruleus mediated behaviors. Neurosci. Abst. 4:413, 1978.
53. Gold,M.S., Redmond,D.E.,Jr. and Kleber,H.D. Clonidine in opiate withdrawal. Lancet 1: 929-930, 1978.
54. Gold,M.S., Redmond,D.E.,Jr. and Kleber, H.D. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. Lancet 2:599-602, 1978.
55. Gold,M.S., Redmond,D.E.,Jr. and Kleber,H.D. Noradrenergic hyperactivity in opiate withdrawal supported by clonidine reversal of opiate withdrawal. Am.J.Psychiat. 136:100-102, 1979.
56. Gold,M.S.,Pottash,A.C.,Estein. I. and Kleber,H.D. Clonidine and opiate withdrawal. Lancet 2:1078-1079, 1980.
57. Gold,M.S., Pottash,A.C.,Sweeney, D.R. and Kleber, H.D. Opiate withdrawal using clonidine : a safe, effective, and rapid nonopiate treatment. JAMA 243:343-346, 1980.
58. Washton,A.M. and Resnick,R.B. Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trials. Am.J.Psychiat. 137:1121-1122, 1980.
59. Washton,A.M. and Resnick,R.B. Clonidine versus methadone for opiate detoxification. Lancet 2:1297, 1980.

60. Washton, A.M., Resnick, R.B. and Rawson, R.A. Clonidine for outpatient opiate detoxification. *Lancet* 1:1078-1079, 1980.
61. Shaowanasai, A. Kasemosoth, S. and Khuangsirikul, V. Clonidine in heroin withdrawal. เอกสารสำหรับการประชุมวิชาการระดับชาติ เกี่ยวกับการบำบัดรักษาผู้ติดยาเสพติด โรงแรมอินทราริเจนท์ กรุงเทพฯ 10-14 พฤศจิกายน 2523.
62. Riordan, C.E. and Kleber, H.D. Rapid opiate detoxification with clonidine and naloxone. *Lancet* 1:1079-1080, 1980.
63. Bowery, N.G. Baclofen : 10 years on. *Trends in Pharmacol. Sci.* 3: 400-403, 1982.
64. Hill, D.R. and Bowery, N.G. ^3H -baclofen and ^3H -GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain. *Nature* 294:584-587, 1981.
65. Bartolini, A., Bartolini, R., Biscini, A. et al. Investigations into baclofen analgesia: effect of naloxone, bicuculline, atropine and ergotamine. *Brit. J. Pharmacol.* 72:156-157 P, 1981.
66. Cutting, D.A. and Jordan, C.C. Alternative approaches to analgesia: baclofen as a model compound. *Brit. J. Pharmacol.* 54:171-179, 1975.

บทบรรณาธิการ

กฎที่ไม่ควรพิสูจน์

จิรวัดก์ สดางวงศ์วิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ถนนพระรามหก กรุงเทพฯ 10400

LAWS THAT SHOULD NOT BE TRUE IN PHARMACOLOGY

Chiravat Sadavongvivad

*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University
Rama VI Road, Bangkok.*

SUMMARY

The Laws of C. Northeote Parkinson are not laws of nature; they are proposed to ridicule behaviors that fit them. Calling "Action expands to fill the void created by human failure" a law sardonically conceals the laughter on the predictable inanities of the lesser-souls.

Progress in pharmacology, like most other fields, depends on the works of professionals from many disciplines. This fact in no way undermines the strength of the profession; but inability to follow new progress in pharmacology which is multidisciplinary, will be a serious failure of professional pharmacologist. Attracting experts in other fields into the profession and strengthening the multidisciplinary bases of pharmacology is a more preferable attitude than responding, with full-proof of insecurity, in the manners of Parkinson's Law.

ศาสตราจารย์ ปาร์กินสัน (C.Northeote Parkinson) เป็นชาวอังกฤษที่มีชื่อเสียงเลื่องลือทั่วโลกเมื่อเขาเสนอทฤษฎีแรกเกี่ยวกับระบบงานว่า

"งานจะขยายตัวจนเต็มเวลาที่ให้ไว้เพื่อปฏิบัติ"

แม้ว่าทฤษฎีนี้จะตั้งขึ้นโดยมีเจตนาประชดสังคมในเชิงตลกขบขัน แต่ก็มิได้ผู้เห็นด้วยและอ้างถึงอย่างจริงจังบ้าง ๆ ศาสตราจารย์ผู้นี้ได้เสนอทฤษฎีนี้ออกมาขณะที่มาทำการสอนวิชาประวัติศาสตร์ ณ มหาวิทยาลัยลิงคอล์น ใน พ.ศ. ๒๕๐๑ ในปี ๒๕๒๒ ก็ได้เสนอทฤษฎีนี้อีกข้อหนึ่งว่า

"กิจกรรมจะขยายตัวจนเต็มช่องว่างที่เกิดจากความล้มเหลว" และยังสามารถอธิบายเพิ่มเติมว่า ความล้มเหลวในระบบ จะดึงดูดพลังจากภายนอกให้เข้ามายึดครอง พร้อมกับเสนอว่า เมื่อใดที่มีการแพ้และชนะกัน สาเหตุมิได้เป็นเพราะความแข็งแกร่งของผู้ชนะ แต่เป็นเพราะความอ่อนแอที่สืบเนื่องมาจากความล้มเหลวของฝ่ายที่แพ้

เภสัชวิทยามีใช้ระบบงาน และไม่มีคุณสมบัติตามทฤษฎีของปาร์กินสัน แต่กลุ่มนักเภสัชวิทยาอาจแสดงพฤติกรรมตามทฤษฎีทั้งสองได้ และส่งผลถึงวิชาโดยทางอ้อม

การค้นพบทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี เป็นความสำเร็จของนักวิจัย และเป็นกำลังเสริมขึ้นแก่สาขาวิชา แต่นักวิจัยที่ค้นพบความรู้ในสาขาหนึ่ง อาจอยู่ในวิชาชีพสาขาอื่นก็ได้ เช่น ความรู้ทางสรีรวิทยาเป็นผลงานร่วมกันของนักเคมี ฟิสิกส์ ชีววิทยา ตลอดจนนักเภสัชวิทยาและนักสรีรวิทยาเอง ความเจริญในสาขาวิชาการสาขาหนึ่ง จะเป็นกำลังของนักวิชาการสาขานั้นไม่ว่าใครจะค้นพบก็ตาม ตราบใดที่นักวิชาการในสาขาโดยตรงนั้น สามารถเข้าใจ และสามารถรวมกับความเชี่ยวชาญของตนให้เกิดความเข้าใจลึกซึ้งยิ่งขึ้น ความอ่อนแอของกลุ่มนักวิชาการจะเกิดขึ้นเมื่อความเจริญในสาขาวิชามาจากการค้นพบของนักวิชาการสาขาอื่น โดยตนเองไม่สามารถเข้าใจ ติดตามความก้าวหน้าที่เกิดขึ้น ความล้มเหลวของวิชาชีพเกิดขึ้นด้วยเหตุนี้ และผู้ยึดวิชาชีพมักประพฤตินิสัยในลักษณะที่ทฤษฎีทั้งสองข้อของปาร์กินสันพยากรณ์ไว้

ทฤษฎีของปาร์กินสันไม่ใช่เป็นทฤษฎีของธรรมชาติและมักไม่เป็นจริง แต่ก็มิได้ประพาดพิงให้ตรงกับที่ว่าไว้และกลายเป็นตัวตลกอยู่เนื่อง ๆ การที่เรียกว่าเป็นทฤษฎี ก็เป็นการเพิ่มความตลกในเชิงที่ว่า ตัวตลกทั้งหลายจะประพาดพิงตามทุกที ตัวอย่างที่ตลกอีกอันหนึ่งเกิดขึ้นไม่กี่ปีก่อนนี้เอง เกี่ยวกับทฤษฎีคณิตศาสตร์ Catastrophy Theory ในเวลาเพียงไม่กี่ปีหลังจากตั้งทฤษฎีนี้ขึ้น นักวิทยาศาสตร์สาขาต่าง ๆ มีความตื่นตัวอย่างมากเพราะมองเห็นว่าทฤษฎีนี้อาจใช้อธิบายหรือพยากรณ์ตั้งแต่การเกิดระบบจักรวาล จนถึง การเปลี่ยนแปลงอย่างรุนแรงและฉับพลันในระบบเศรษฐกิจ

สังคมและปรากฏการณ์ทางชีววิทยาต่าง ๆ Rene Thom นักคณิตศาสตร์ฝรั่งเศส เจ้าของทฤษฎีกล่าวอย่างมั่นใจว่า นักวิจัยที่ทำการทดลองทั้งหลาย เช่น พวกที่ศึกษาเกี่ยวกับสิ่งมีชีวิต มีวาทะหมกมุ่นอยู่กับงานระดับต่ำที่ไม่มีความสำคัญ มีแต่นักคณิตศาสตร์เท่านั้นที่สามารถใช้ความคิดเพื่อเข้าใจธรรมชาติได้ นักคณิตศาสตร์เท่านั้นที่เข้าใจว่าการใช้ความคิดคืออะไร และนักคณิตศาสตร์เท่านั้นที่มีสิทธิที่จะใช้ความคิด ความเชื่อเช่นนี้อาจถูกต้องก็ได้ แต่ยังคงรอไปในอนาคตเพราะทฤษฎีดังกล่าว ยังไม่ชัดเจนดังที่เชื่อกันจนบัดนี้

เภสัชวิทยามีได้เจริญมาจากการเลือกว่าใครมีสิทธิที่จะสอน ใครมีสิทธิที่จะวิจัย แต่เจริญมาเพราะผลงานของนักวิทยาศาสตร์จากสาขาต่าง ๆ เป็นจำนวนมาก ฐานกำลังของวิชาอยู่ที่ทฤษฎีต่าง ๆ อันเป็นเอกลักษณ์ของวิชา ซึ่งทำให้สามารถรวบรวมความรู้ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกันเข้าให้เป็นปึกแผ่นต่อเนื่องกัน โดยไม่ต้องจำกัดว่าจะค้นพบด้วยศาสตร์และวิชาใด ความสำเร็จของวิชาเภสัชวิทยาอยู่ที่ความรู้และเทคนิคของวิชาเป็นประโยชน์ต่อวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีอื่น ๆ หลายด้าน ผลงานของนักเภสัชวิทยาที่แล้มาให้ความรู้เพิ่มขึ้นในวิทยาศาสตร์สาขาอื่น เช่น เคมี ฟิสิกส์ ชีววิทยา สรีรวิทยา การแพทย์ ฯลฯ เพราะวิชาเภสัชวิทยาก็ประกอบด้วยวิชาการสาขาเหล่านี้เป็นหลัก

เภสัชวิทยามีได้มีประโยชน์ต่อประชาชนโดยการกล่าวอ้างของนักเภสัชวิทยา ไม่มีวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีสาขาใดที่เป็นประโยชน์ต่อสังคมโดยลำพัง เภสัชวิทยามีประโยชน์ต่อประชาชนได้เป็นอย่างมากเมื่อรวมกับสาขาอื่น ๆ อีกหลายสาขา

การเพิ่มนักวิทยาศาสตร์ที่เชี่ยวชาญสาขาอื่น ๆ ให้มาสนใจและทำงานเป็นนักเภสัชวิทยา จะเป็นการเสริมสร้างกำลังของวิชา และขยายการใช้วิชาให้เป็นประโยชน์ในด้านอื่น ๆ เพิ่มขึ้น พฤติกรรมที่แสดงออกตามกฎของปาร์กินสัน ส่อจุดอ่อนและความไม่มั่นใจในตัวเอง การมูมานะที่จะเสริมความรู้ให้กว้างขวางในหลาย ๆ ด้านเป็นการเสริมกำลังทางวิชาการและแก้ไขจุดอ่อนได้ดี นักวิชาการที่มีความรู้และความรับผิดชอบต่อวิชาชีพของตน ไม่จำเป็นต้องช่วยเสริมความถูกต้องของกฎปาร์กินสัน.

อภิธานศัพท์

จาก

 ห้างหุ้นส่วนจำกัด ซิกรี

จำหน่าย เคมีภัณฑ์ เครื่องแก้วและอุปกรณ์วิทยาศาสตร์
รับสั่ง เคมีภัณฑ์สำหรับงานวิจัยของ SIGMA CHEMICAL CO. U.S.A.

45/58 ถนนสุขาภิบาล 1 คลองกุ่ม บางกะปิ กทม. 10240

โทร. 3777048

คุณหมอจะแน่ใจว่า ได้วิตามินที่ครบถ้วน
ดังที่ระบุไว้ในฉลาก ถ้าคุณหมอใช้
วิตามินรวม ของสีลมการแพทย์ เพราะมี
วันหมดอายุยาแจ้งไว้ทุกรุ่น

รสหวาน กลิ่นผิวส้ม รับประทานง่าย

Mulvitin Syrup

วิตามินรวมสำหรับเด็กชนิดน้ำ

Mulvitin Drop

วิตามินรวมชนิดหยด
สำหรับเด็กเล็ก

Mulvitin Tablet

วิตามินรวมสำหรับเด็ก
ชนิดเคี้ยว รสหวาน กลิ่นหอม



บริษัท สีลมการแพทย์ จำกัด

27/2 ถนนพญาไท กรุงเทพมหานคร

โทร. 2453391-3, 2454579, 2454589

New from Riker

PULMADIL

Give them Pulmadil because...

Pulmadil is quickly inactivated by the body. It has little tendency to accumulate in the blood even in circumstances where the patient might overuse the inhaler.

Pulmadil Inhaler relieves bronchospasm very fast indeed—studies have shown that relief begins within one minute, with full benefit of treatment achieved after just five minutes.

Pulmadil Inhaler has no measurable effect on the heart at normal dosage, and no significant cardiac effects are apparent even at many times the recommended dose. The margin of safety with *Pulmadil* is such that cardiac stimulation is not apparent until doses representing gross overuse are reached.

Pulmadil Prescribing Information

Composition:

PULMADIL Inhaler contains a suspension of Rimiterol Hydrobromide 10 mg/ml. Each valve depression releases 250 mcg of Rimiterol Hydrobromide.

Indications:

For the acute relief of bronchial asthma and bronchospasm occurring in bronchitis and other bronchopulmonary conditions.

Dosage :

Each valve actuation releases 250 mcg PULMADIL. 1 or 2 inhalations should provide relief. This treatment should not be repeated in less than one hour. Not more than 8 treatments should be taken in any 24 hour period except on the advice of a physician. PULMADIL should be administered to children only under the supervision of a responsible adult.

Side Effects:

No side effects of any significance have been reported.

Precautions:

Care should be taken in the presence of hyperthyroidism, Cardiovascular, and other sympathomimetic drugs. If a previously adequate dose of PULMADIL becomes ineffective in relieving asthma, the patient should again consult his doctor.

Pregnancy:

Although no teratogenic effects have been observed in animal experiments care with PULMADIL as with all drugs, is recommended in the first trimester of pregnancy.

Adverse Reactions:

No major adverse reactions have been reported.

Presentation:

Metered dose aerosol containing 400 doses supplied with disposable plastic mouth piece and cap. Further information is available on request from Riker Laboratories Australia Pty. Ltd., 9-15 Chilvers Road, Thornleigh, 2120, Australia.

ผู้แทนจำหน่าย

บริษัท เอ. เอฟ. ที. จำกัด

38 ซอย 69 ถนนสุขุมวิท คลองตัน พระโขนง
กรุงเทพมหานคร โทร. 3920001-6

Thai Japan Distributors Co., Ltd.

Telephone: 521-1571 to 1581
Bangkok, YAKUJO BANGKOK
Telex: DITHAGO TH 2023

O.T.C. House 128 Soi Phang Wat Anusara
Suburban Road 16-17, Bangkok, Thailand
P.O. Box 1873

บริษัท ไทย-ญี่ปุ่น
จัดจำหน่าย จำกัด

ผู้จำหน่ายอย่างเป็นทางการในประเทศไทย

ยาลูกอมช่วย อภินันทนาการ

จาก

ห้างหุ้นส่วนจำกัด โอสก

๒๑๑๕ ถนนรามคำแหง กรุงเทพฯ ฯ

โทร. ๓๑๔๗๐๓๘

๓๑๔๖๒๕๘

Thai Japan Distributors Co., Ltd.

บริษัท ไทย-แจแปน
ดิสทริบิวเตอร์ จำกัด

D.T.C. House 176 Soi Phong Wet Anusorn
Sukhumvit Road (64), Bangkok, Thailand
P.O. Box 2673

Telephone : 311-1371 (6 Lines)
Cable : YAKUGYO BANGKOK
Telex : DITRACO TH 2087

ผู้จำหน่ายเวชภัณฑ์ที่แพทย์ในโรงพยาบาลทั่วประเทศ

นิยมใช้รักษาผู้ป่วย

CHLORAMPHENICOL

MAGTACID SUSPENSION

- Antacid + Dimethicone

CALFERMIN-C TABLET

- Anti-anemic agent with

Ferrous fumarate

SATIBON TABLET

- The perfectly Vitamin

for pregnancy

MERCEDIN TABLET

- A complete remedy for

cold symptom

DESPA INSTANT SYRUP

- Brand of Colistin

Sulfate for diarrhea

176 ซอยพงษ์เวชอนุสรณ์ ถนนสุขุมวิท (64) พระโขนง กทม.

โทร. 3111371-6

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Published Quarterly

Aims and Scope

Thai Journal of Pharmacology publishes (within 4 months of acceptance) the article in all branches of pharmacology. Papers of the related biomedical sciences will also be considered for publication. Authors need not be members of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Call for Papers

The Editors will be pleased to receive contributions from authors for editorial consideration and rapid publication. Manuscript will be reviewed by the editorial board or the invited referee; the author will be notified of any change or suggestion for modification before the final typing and publication.

Manuscripts

Manuscripts will be classified as original article, case report, review article, general article, point of view, letter to editor, book review, and editorial; the language can be Thai or English. The original article, case report, and review article must contain a SUMMARY in English. References should be given as numbers in order of citation in the text, not in alphabetical order. Tables and figures, including footnotes, should be in the size not larger than 15 x 20 cm. Two copies of the manuscript should be sent to Borpit Klangkalya, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

Subscription

Subscribers in Thailand	60 Baht/Year
Subscribers outside Thailand	U.S. \$20.00 /Year
	U.S. \$35.00 /2 Years

Prices include surface mail postage.

Please send subscription request and make cheque or money order payable to: Chainarong Cherdchu, Manager, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

ก้าวใหม่ ก้าวไกล

ก้าวเข้าไปใน..



ธนาคารนครหลวงไทย

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่างๆ

เรื่องที่ตีพิมพ์

1. รายงานวิจัย (Original Article) เป็นรายงานผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
2. รายงานผู้ป่วย (Case Report) เป็นรายงานผลการรักษาในผู้ป่วย ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา
3. บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอย่างละเอียด ลึกซึ้ง และก้าวหน้าในด้านนั้นๆ
4. บทความทั่วไป (General Article) อาจเป็นการสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอน หรือต่อสมาชิกและประชาชนที่สนใจ
5. เวทีทัศน์ (Point of View) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นในสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา หรือการดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
6. จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา หรือเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ซึ่งคณะบรรณาธิการอาจพิจารณาให้ผู้ที่เกี่ยวข้องตอบข้อวิจารณ์หรือขอเสนอแนะนั้นๆ
7. วิจารณ์หนังสือ (Book Review) เป็นข้อวิจารณ์หรือแนะนำหนังสือที่ตีพิมพ์ทั้งภายในประเทศและในต่างประเทศ ซึ่งคณะบรรณาธิการเห็นว่าให้ประโยชน์ต่อผู้อ่าน
8. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความหรือข้อคิดเห็นในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา หรือสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งคณะบรรณาธิการจะพิจารณาเป็นเรื่องๆ ไป

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่นๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนลิขสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร เป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ได้รับไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นครึ่งบรรทัด (1½ Space) บนกระดาษขาวอย่างสิ้น และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 cm. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด ตัวอย่างการพิมพ์ การเว้นบรรทัดและวรรคตอนต่างๆ โปรดดูจากเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ปีที่ 4 บทความที่พิมพ์มาตามรูปแบบที่กำหนดไว้ดังกล่าวแล้วจะได้รับการพิจารณาตีพิมพ์เร็วขึ้น

3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน
เรื่องย่อ(SUMMARY) บทนำ(INTRODUCTION) วิธีการศึกษา(METHODS) ผลการศึกษา(RESULTS)
วิจารณ์ผล(DISCUSSION) บทสรุป(CONCLUSION) คำขอบคุณ(ACKNOWLEDGEMENT) และเอกสารอ้างอิง
(REFERENCES)
 4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ บทนำและ
เนื้อเรื่อง(ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) บทสรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
 5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้
การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม(BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
 6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขเรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง
การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีชื่อผู้เขียนไม่เกิน 4 คนให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนเกิน 4 คน
ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ และคณะ(et al) และให้จัดลำดับดังนี้
ชื่อสกุลผู้แต่ง, อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทย ให้เรียง ชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร
(วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus) เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย, ปี ดังตัวอย่าง
บพิตร กลางกลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone.
วารสารเภสัชวิทยา 3:85-93, 2524.
Nelson, J.A. and Nechay, B.R. Interaction of ouabain and K^+ in vivo with respect
to renal adenosine triphosphatase and Na^+ reabsorption. J. Pharmacol. Exp. Ther.
176:558-562, 1971.
Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline
receptor stimulation by clonidine. Life Sci. 9:513-523, 1970.
การอ้างอิงหนังสือทั้งเล่มจัดลำดับดังนี้
Costa, E. and Trabucchi, M. Editors: Neural Peptides and Neuronal Communication.
Advance in Biochemical Psychopharmacology, Volume 22, Raven Press, New York, 1980.
การอ้างอิงบทในหนังสือจัดลำดับดังนี้
Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In: The Pharmacol-
ogical Basis of Therapeutics, 6th edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and
A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.
 7. ตาราง และ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียน
ควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตาราง
รูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน
15 x 20 cm.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงถึงแหล่งที่มาด้วย
- การส่งต้นฉบับ
- ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อคณะบรรณาธิการได้ทุกคน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ
พ.ด. บพิตร กลางกลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400
บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข
ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังคณะบรรณา-
ธิการโดยด่วน เพื่อพิมพ์ตามรูปแบบและตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

EXCLUSIVE AGENT

LKB

- LKB Produkter AB, Sweden
- Fraction Collector, UV Monitors
 - Column for chromatography
 - Electrofocusing, Electrophoresis
 - Laser Densitometer, Fermenter
 - Ultramicrotome
 - Centrifuge
 - HPLC

- LKB/Wallac, Finland
- Liquid Scintillation Counter
 - Gamma counter
 - Luminometer

- LKB/Biochrom, England
- Amino Acid Analyzer (AAA)
 - Peptide Sequencer
 - UV/VIS Spectrophotometer

ATAGO

- Hand Refractometer
- Abbe Refractometer
- Table Refractometer
- Clinical Refractometer
- Salinity Refractometer



HIRAYAMA MANUFACTURING CORPORATION Japan

- Autoclaves
- Laboratory Equipment's



- Leak Detectors
- HPLC & HPPLC
- Thermal Analysis System (TA)
- Diamond Knife for Ultratomy



Forma Scientific

- Baths and Circulators
- Blood Bank Equipments
- Glassware Washers
- CO₂ Incubators
- Cell Roller
- Anaerobic System
- Electric Loop Sterilizer
- Ultralow Temperature Freezers
- Digital Thermometer

BAUSCH & LOMB

- Spectronic 21 Spectrophotometer
- UV-VIS Spectrophotometer
- Abbe Refractometer
- Clinical Analyzer
- Microscope
- Spectrophotometer



PACIFIC SCIENTIFIC
Gardner/Neotec
Instrument Division

- Composition analyzer
- General Quality Analyzer
- Feed Quality Analyzer
- Grain Moisture Analyzer
- Milk Analyzer
- Moisture Analyzer
- Velasco Fluoroxin Meter

amicon

Amicon Corporation
Scientific Systems Division

- Membrane Systems
- Stirred Cells
- Thin Channel Systems
- Hollow Fiber Systems
- Diafiltration Systems
- Non-Agitated Units
- Microporous Systems

JEOL

- Electron Microscopes
- Scanning Microscopes
- FT Infrared Spectrophotometer
- ESR Spectrometers
- Mass Spectrometers (GCMS)
- NMR Spectrometers
- X-ray Spectrometers/diffractometers
- Thermoviewer

nuAire, inc.

- The Laminar Flow Biological Safety cabinet
- Horizontal Laminar Flow



- Micropipettor
- Dispenser
- Dilutor
- Aquametry Apparatus



- Rotary Evaporators
- Water Stills
- Nitrogen Determination Apparatus
- Determination of melting points
- Ball tube oven
- Stereomodels
- DCC chromatograph

CHEMTRIX

- pH and Specific Ion Meters
- Conductivity Meters
- Digital Colorimeters
- pH Electrodes
- OXYgen Meter

PRECISA



- Electronic Top-loading Balance
- Electronic Analytical Balance



Spectra-Physics

- Lasers
- Optics
- HPLC
- Gas Chromatograph



บริษัท เบคไทย กรุงเทพมหานครเคมีภัณฑ์ จำกัด
Becthai Bangkok Equipment & Chemical Co., Ltd.

1017-1019 Phaholyothin Road, Bangkok 4, Thailand.

Tel. 279-2903, 278-5123, 278-5569