



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

- Bioavailability of Tylenol and GPO Paracetamol
- Secretion of Enkephalin-Like Peptides from Chromaffin Cells
- พิษวิทยาของยาต้านมะเร็ง
- การใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ร่วมคะแนนและคัดเกรด
- การประชุมวิชาการ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ISSN 0125-3832

ปีที่ 12, เล่มที่ 2, ก.ค.-ธ.ค. 2533

Vol. 12, No. 2, Jul.-Dec. 2533

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท โอสภสภ (เต็กเองหญู) จำกัด

2100 ถนนรามคำแหง กรุงเทพมหานคร ฯ

โทร. 374 - 0121-51

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 12 เล่มที่ 2 ก.ค.- ธ.ค. 2533

Vol.12 No. 2 Jul.-Dec. 1990

ประชุมวิชาการและประชุมสามัญประจำปี ครั้งที่ 13

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วันที่ 2-3 พฤษภาคม 2534

ณ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

13th Annual Scientific Meeting of

THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

2-3 May 1991

Pramongkutklao College of Medicine



สมาคมเภสัชวิทยา แห่งประเทศไทย

THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC
SOCIETY OF THAILAND

วัตถุประสงค์ของสมาคม

- เพื่อเป็นศูนย์กลางการติดต่อระหว่างสมาชิกของสมาคมและระหว่างชมรมหรือสมาคมทางวิชาการอื่น ๆ ทั้งในและต่างประเทศ
- เพื่อเผยแพร่ความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการ และสนับสนุนกิจกรรมต่าง ๆ อันจะเป็นประโยชน์ต่อสมาชิกและต่อสังคมโดยส่วนรวม
- เพื่อแลกเปลี่ยนความรู้ ความคิดเห็นระหว่างสมาชิก และช่วยเหลือซึ่งกันและกัน

คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.อวย เกตุสิงห์

ศ.นพ.โกมล เพ็งศรีทอง

พล.ท.พิศาล เทพสิทธิ์า

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต

ศ.นพ.ประเวศ วะสี

ศ.นพ.บุญเจือ ธรรมินทร์

ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ

รศ.ดร.จิรวัดม์ สดawangศ์วิวัฒน์

รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ

รศ.ดร.จุฑามาศ ลัดยวิวัฒน์

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา ทุกสถาบัน

คณะกรรมการบริหาร

2533

EXECUTIVE COMMITTEE

1990

นายก	รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
อุปนายก	รศ.นสพ.ดาณิศ ทวีติยานนท์
ผู้ริ่งตำแหน่งนายก	ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
เลขาธิการ	รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน
เหรัญญิก	รศ.ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา
ปฎิคม	ผศ.ดร.ไพฑูรย์ สังวรินทะ
นายทะเบียน	รศ.จันทน์ อิทธิพานิชพงศ์
กรรมการวิชาการ	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
บรรณาธิการวารสาร	พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
กรรมการ	รศ.นพ.กรุ่่งไกร เจนพานิชย์
	รศ.ดร.เมธี สรรพานิช
	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.ดร.จงกล เทียงดาห์
	ดร.ขวณิ ทองโรจน์
	ผศ.เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน
President	Prasan Dhumma-Upakorn
Vice-President	Danis Davitiyananta
President Elect	Udom Chantharaksri
Secretary General	Pornpen Pramyothin
Treasurer	Siriporn Fungvittaya
Reception & Public Relation	Paitoon Sanvarinda
Registrar	Chandhanee Itthipanichpong
Chairman of Scientific Section	Dhasanai Suriyachan
Editor	Borpit Klangkalya
Members	Krungkrei Chenpanich
	Methi Sanpanich
	Chaichan Sangdee
	Chongkol Tiangda
	Chavanee Tongroach
	Chavengkiat Saengsirinavin

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

ปีที่ 12 พ.ศ. 2533

Vol. 12, 1990

บรรณาธิการ

EDITOR

พ.อ.ดร. บพิตร กลางกัลยา

Borpit Klangkalya, Ph. D.

คณะบรรณาธิการ

EDITORIAL BOARD

รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์

Prasan Dhumma-Upakorn, Ph. D.

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

Chaichan Sangdee, Ph. D.

รศ.ดร.ปิติ ทฤษฎิกุล

Piti Trisdikoon, Ph. D.

พ.อ.ดร.ทัศน์ัย สุริยจันทร์

Dhassanai Suriyachan, Ph. D.

ผศ.ดร.ยุพิน สังวรินทร์

Yupin Sanvarinda, Ph. D.

รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน

Pornpen Pramyothin, Ph. D.

พ.ท.ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู

Chainarong Cherdchu, Ph. D.

ผศ.ดร.ปราโมทย์ อีรพงษ์

Pramote Teerapong, Ph. D.

ผศ.ดร.กรทอง หุวกาว

Krongtong Yoovathavorn, Ph. D.

ผศ.ดร.มุกดา จิตต์เจริญธรรม

Muckda Chitcharoenthum, Ph. D.

ผู้จัดการ

MANAGER

พ.ด.หญิง นิสามณี สัตยาบัน

Nisamanee Satyapan, M.S.

สำนักงาน

PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา

Department of Pharmacology

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Pramongkutklao College of Medicine

ถนนราชวิถี กท. 10400 โทร. 2458272

Rajavithi Road, Bangkok 10400 Tel. 2458272

สารบัญ Contents

รายงานวิจัย / Original Article

51. Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Tylenol and GPO Paracetamol

Pramote Teerapong

57. Differential Secretion of Enkephalin-Like Peptides from Bovine Adrenal Chromaffin Cells

Chainarong Cherdchu and Terry D.Hexum

63. พิษวิทยาของหญ้าหนวดแมว

ยุวดี วงษ์กระจ่าง, ธนอมศรี วงศ์รัตนาสถิตย์, คณิต อธิสุข,
ปราณี ใจอาจ และ เพ็ญโฉม แซ่สมิทธิงกูร

Toxicity Study of Orthosiphon grandifolus

Yuvadee Wongkrajang, Thanomsri Vonggratanastit, Kanit Atisook, Pranee Jaiarj and Penchom Peungvicha

71. การใช้โปรแกรมภาษาเบสิกช่วยตัดเกรดวิชาเภสัชวิทยา

นิสามณี สัตยาบัน

Basic Programming for Learning Evaluation in Pharmacology Course

Nisamanee Satyapan



การประชุมใหญ่สามัญประจำปี

ครั้งที่ 13

13th Annual Scientific Meeting of The Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

- 79 - กำหนดการ
- 81 - คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดการประชุม โดย รศ.ภญ.อุษณา หงส์วาริวัฒน์
- 83 - คำปราศรัยของ ผู้อำนวยการกองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
- 84 - สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
- 86 - นโยบายการบริหารงานสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย (2533-2535)
- 87 - รายงานกรรมการที่ปรึกษา และกรรมการจัดการประชุม
- 89 - รายงานวิทยากร

การบรรยายพิเศษและการอภิปรายกลุ่ม

- 91 • CNS Stimulant : The Critical Problem of Thai Society
Viroj Sumyai
- 92 • Symposium : Pharmacology and Toxicology of CNS Stimulants
- 93 • เภสัชวิทยาและพิษวิทยาของยากลุ่มแอมเฟตามีน
บพิตร กลางกัลยา
- 102 • Symposium : Calcium Antagonists
- 103 • บทบาทของยาด้านแคลเซียมในการรักษามาลาเรีย
จุฬามาศ สัตยวิวัฒน์
- 108 • Symposium : Malaria Drugs and Drug Resistance

บทคัดย่อ ที่นำเสนอในที่ประชุม

- 109 • The Effect of Dopamine and Furosemide on Renal Hemodynamics
(13.30-13.45) in Dogs Injected with Russell's Viper Venom
Chutinat Hanjariyakul, Sopit Thamaree, Nongnuch Chaiyod
and Visit Sitprija
- 110 • Interaction of Serotonin and Propranolol on the Isolated
(13.45-14.00) Prat Atria
Waraporn Jirajariyawej and Prasan Dhumma-Upakorn
- 111 • การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งมะเร็งของสมุนไพรดำรับหนึ่ง : ทางระบบภูมิคุ้มกัน
(14.00-14.15) สุจิตรา วัฒนวิทยา, มลวิภา วงษ์สกุล, พรทิพา พิชา, ปัญญา เต็มเจริญ
และ กาญจนา เกษสอาด
- 113 • ความแตกต่างของหนูขาวและหนูถีบจักร คอสารสกัดด้วยเมทานอล
(14.15-14.30) จากสมุนไพรเกล็ดปลาช่อน
มุกดา จิตต์เจริญธรรม และ สุพัตรา ปรศุพัฒน์
- 114 • ผลของยาลดกรดต่อเภสัชจลนศาสตร์ของแอสไพรินในคนปกติ
(14.30-14.45) จันทน์ อธิพานิชพงศ์, สุพีชา วิทยเลิศปัญญา, ไพโรจน์ ศิริวงษ์ และ
นงนุช ไชยยศ
- 115 • การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิม ในเลือดและปัสสาวะ
(14.45-15.00) ของสตรีอาสาสมัคร โดยใช้เครื่องเอชพีแอลซี
สุนา ขมพูนวิป, สุพีชา วิทยเลิศปัญญา, อรุณี ตั้งเผ่า และ
สุวิรากร โอภาสวงศ์
- 116 • การประเมินผลการเรียนการสอน วิชาภาษาเฉพาะที่ ภาควิชาเภสัชวิทยา
(15.00-15.15) คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ฉวีวรรณ พฤษสุนันท์, กัลยา เทียนสง และ สนอง แพใหญ่

DynaCirc[®]

(isradipine)

อธินันทนากการ

จาก

บริษัท แชนดอล ฟาร์มาซูติคอลลส์ จำกัด

Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of Tylenol and GPO Paracetamol Tablets

Pramote Teerapong*, Thanaporn Ruangtrakool*, Krisana Kraisintu**,
*Faculty of Pharmacy, Mahidol University. **The Government
Pharmaceutical Organization, Ministry of Public Health, Bangkok,
Thailand

Two different brands of 500 mg paracetamol tablet : Tylenol and GPO Paracetamol, were evaluated for their relative bioavailability in 16 normal healthy Thai volunteers using a randomized crossover design with 2 weeks washout period. In each treatment, subjects received a single oral 1,000 mg dose of the test product following an overnight fast. Serial twelve venous blood samples of 10 ml were collected before each dose and during 10 hours period after drug administration. Plasma paracetamol concentrations were then analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC). Pharmacokinetic parameters including peak plasma concentration ($C_{p_{max}}$), time-to-peak (T_{max}) and total area under the plasma concentration-time curve at 10 hours (AUC_{0-10}) and at infinity ($AUC_{0-\infty}$) were calculated. Data analysis by ANOVA and Student's t test revealed that there were no statistically significant differences between Tylenol and GPO Paracetamol in all relevant pharmacokinetic parameters obtained. Therefore, it was concluded that Tylenol and GPO Paracetamol were bioequivalent.

Paracetamol was first used in medicine in 1893 by von Mering⁽¹⁾, but it has gained popularity only since 1949 after it was found that phenacetin were nephrotoxic whereas aspirin caused some unwanted complications including gastric irritation, abnormal blood coagulation, and increased risk of Reye's syndrome in children and adolescence^(2,3). However, paracetamol is not used for the treatment of rheumatoid arthritis as it has little or no anti-inflammatory action. At toxic doses, paracetamol also cause hepatotoxicity⁽⁴⁾

Paracetamol is especially indicated for persons who cannot tolerate or are allergic to aspirin⁽¹⁾

At present, paracetamol is one of the most popular and widely used analgesic-antipyretics in Thailand and the less of the world^(5,6). This study was conducted to determine the relative bioavailability of two popular brands of paracetamol 2 x 500 mg oral tablet preparations (Tylenol and GPO Paracetamol) and also to investigate the pharmacokinetic features of paracetamol in healthy Thai volunteers

Materials and Methods

Materials

All chemicals used were analytical and/or HPLC grades. They were acetonitrile, methanol, glacial acetic acid which obtained from E. Merck, F.R. Germany; standard paracetamol and theophylline which obtained from Quality Control Division of the Government Pharmaceutical Organization (GPO).

Test products were two brands of 500 mg paracetamol tablets. They were Tylenol (Olic Thailand Limited under the licence of McNeilab Inc), and the GPO Paracetamol.

Mobile phase was prepared from methanol and 1% acetic acid (1:3).

Internal standard was theophylline prepared as a stock solution (1000 ug/ml) in methanol. For calibration curves it was diluted to 10 and 30 ug/ml.

Standard paracetamol was prepared as a stock solution (1,000 ug/ml) in methanol. For calibration curves, it was diluted in plasma to concentration range of 0.5-12.0 ug/ml and 5-35 ug/ml.

Standard calibration curves for paracetamol in blank plasma were plotted from the ratio of the peak area of paracetamol to that of the internal standard against paracetamol concentrations.

Methods

1. Subjects

Sixteen drug-free, non-smoking, healthy volunteers (9 males, 7 females) aged ranging from 24 to 43 years (mean age 29.56 ± 5.2) and the body weight ranging from 46 to 72.8 kg (mean weight 57.75 ± 6.63 kg) participate in this complete crossover study.

All volunteers had good health condition which were screened by clinical and laboratory examinations. They all had a full physical examination with medical history review and blood chemical test prior to the study for approval of normal renal, hepatic, respiratory

and cardiovascular functions. All subjects had no chronic and communicable diseases and had shown normal biochemical and hematological parameters. They did not received any other drug or alcohol for at least 1 week before and during the study. Informed consent was given by all the subjects entering the study which was approved by the Committee of Government Pharmaceutical Organization.

2. Study Design

The study, which consisted of 2 treatment phases, was conducted as single oral 1,000 mg dose trials with randomized complete crossover administration. Between the phases the subjects were allowed to have 2 weeks washout period.

In each phase, the subjects took the drug at about 7.00-8.00 a.m. after previous overnight fast. They were allowed to have breakfast at 3 hours postdose. Serial twelve venous blood samples (10 ml) were taken from a forearm vein at the following time : 0 (predose), 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 hours after drug administration. The blood samples were mixed with 30 mg EDTA and immediately centrifuged for 10 minutes at 3,500 rpm. The plasma was collected and stored frozen at -10 to -20°C until analysis.

3. Assay Procedure

Plasma concentrations of paracetamol were determined by HPLC consisting of a Constametric 3,000 pump (Milton Roy) equipped with a reverse phase (μ Bondapak C₁₈) 30 cm x 3.9 mm. i.d. analytical column with the guard column (Waters Associate), a Spectromonitor 3,100 UV detector operating at 254 nm, a CI 10 B data processor (integrator), and a Rheodyne manual injector with 20 μ l loop.

Paracetamol in the plasma sample was extracted by mixing 500 μ l plasma obtained from each subject with 3 ml acetonitrile in a 15 ml screw-capped tubes. The tubes were

vortexed for 1 minute and then were centrifuged for 10 minutes. The separate organic phase of each tube was removed and evaporated to dryness under N_2 stream at 45 °C. The residue was reconstituted with 1 ml internal standard solution, vortexed and centrifuged for 10 minutes. After centrifugation, 20 μ l of the supernatant was injected onto the column of HPLC system for determining the paracetamol concentration from the previous constructed standard curves. The pharmacokinetic parameters and the relative bioavailability were then determined. The mobile phase was pumped at the flow rate of 1.2 ml/min. The UV detection was carried out at 254 nm.

The precision of assay was determined by analyzing in triplicate all the control standard plasma samples in a day (Intraday variability) for 3 days (Interday variability) and then calculating percent coefficient of variation (C.V.) (% C.V. = 100 S.D./ $\bar{x}$). Percent C.V. value less than 10% indicated that the method had good precision.

The accuracy of assay was determined by comparing the measured concentration with the theoretically true concentration and calculating for the percentage error.

The efficiency of the assay was determined by comparing the peak area ratio of the extracted plasma to that of the equivalent concentrations of standard paracetamol and calculating the percentage recovery.

4. Statistical Analysis

The data was statistically analyzed employing ANOVA and the Student's *t* test. P-value of less than 0.05 was regarded as statistically significant.

Results of all parameters were expressed as mean values $\pm$ standard error of the mean (s.e.m.)

Results

The chromatogram of standard paracetamol in plasma showed the retention time for paracetamol was 4.64 minutes and for the internal standard was 6.32 minutes. The relative retention time (RRT) was 0.734.

Two calibration curves plotted from peak area ratio against standard paracetamol concentrations were linear over the two concentration ranges of paracetamol (0.5-12.0 and 5-35 μ g/ml).

Table 1. Percent recovery of paracetamol after extraction

Standard conc (μ g/ml)	% Recovery	%C.V.	Standard conc (μ g/ml)	% Recovery	%C.V.
0.5	101.23	8.40	5	99.08	1.01
1	101.64	2.36	10	97.26	2.70
2	95.85	2.39	15	104.76	4.81
4	98.30	0.19	20	101.11	3.08
6	106.32	4.20	25	97.82	5.12
8	95.94	4.34	30	100.42	2.84
10	99.93	0.62	35	100.06	1.32
12	99.47	2.56			
99.84 $\pm$ 3.40			100.07 $\pm$ 2.49		

a = 3; value expressed as mean $\pm$ s.e.m.

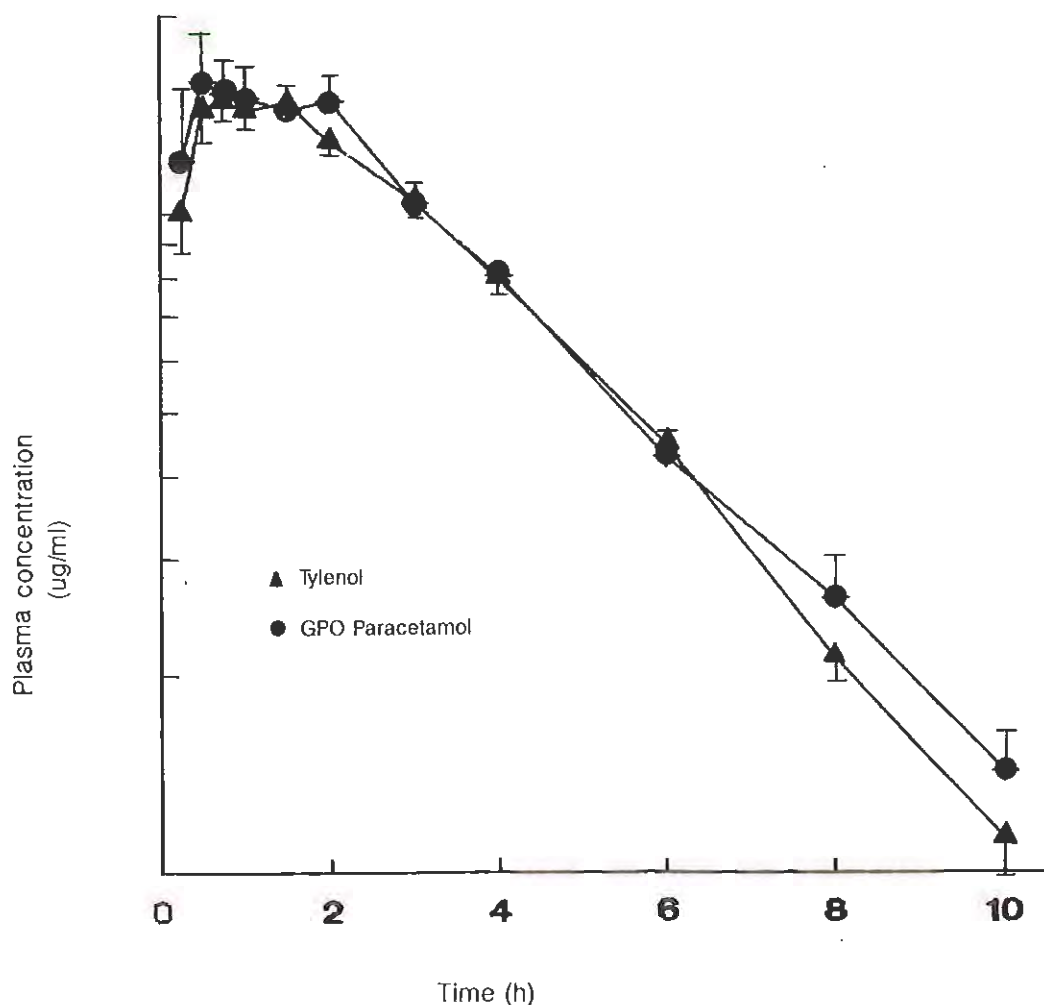


Figure 1. Mean paracetamol concentration at various times following oral administration of 2x500 mg paracetamol tablets, Tylenol and GPO Paracetamol.

Percent C.V. of intraday and interday assay varied from 1.86-3.81 % and 0.92-3.87 %, respectively, at paracetamol concentration ranging from 0.5-12.0 $\mu\text{g/ml}$ and varied from 0.55-3.50% and 0.56-4.71% respectively, at paracetamol concentration ranging from 5.0-35.0 $\mu\text{g/ml}$.

Percent errors were found to be 0.4-3.0% when standard paracetamol concentrations in plasma, ranging from 1-30 mg/ml, were assayed.

Percent recovery of paracetamol in

triplicate assays of standard paracetamol concentrations were shown in Table 1. In these assays percent recoveries were ranging from 95.85% to 106.32 % (mean 99.84 ± 3.40 %) and from 97.26 % to 104.76 % (mean 100.07 ± 2.49 %), when standard paracetamol concentrations were varied from 0.5-12.0 $\mu\text{g/ml}$ and 5.0-35.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

Mean plasma concentration time curves of Tylenol and GPO Paracetamol were shown in Figure 1 and Table 2. Peak plasma concentrations were reached within 0.5-1.0 hours

Table 2. The mean value of Pharmacokinetic parameters of paracetamol from 16 subjects following 2x500 mg oral administration.

Parameter	Brand		
	Tylenol	GPO paracetamol	Statistical Significance
Peak plasma concentration ($C_{p_{max}}$ $\mu\text{g/ml}$)	20.43 $\pm$ 2.26	22.72 $\pm$ 2.04	NS
Time to peak plasma level (T_{max} h)	1.05 $\pm$ 0.19	1.08 $\pm$ 0.22	NS
Area under the plasma concentration (AUC_0^{10} $\mu\text{g.h/ml}$)	69.35 $\pm$ 5.85	72.40 $\pm$ 4.83	NS
Area under the plasma concentration (AUC_0^∞ $\mu\text{g.h/ml}$)	73.64 $\pm$ 6.62	78.18 $\pm$ 5.20	NS
Half life ($t_{1/2}$,h)	2.16 $\pm$ 0.18	2.33 $\pm$ 0.24	NS

NS = not significant difference at $p < 0.05$
value expressed as mean $\pm$ s.e.m.

in both preparations and then declined in a linear manner when the plasma paracetamol concentrations were plotted on a logarithmic scale indicating the first-order process of elimination (Figure 1) with elimination half lives of 2.16 ± 0.18 hours for Tylenol and 2.33 ± 0.24 hours for GPO Paracetamol (Table 2). Figure 1 is here

Pharmacokinetic parameters summarized in Table 3 were mean peak plasma concentrations ($C_{p_{max}}$), mean time-to-peak (T_{max}), and mean total area under the plasma concentration-time curves at 10 hours and at infinity (AUC_0^{10} and AUC_0^∞) of Tylenol and GPO Paracetamol. ANOVA and the Student's *t* test were used to test for statistical significant differences and found that there were no significant differences in all parameters.

Discussion

This analytical method was specific and sensitive with good precision, good accuracy and very efficiency as chromatograms of paracetamol and internal standard theophylline were clearly separated ($RRT = 0.734$) with % C.V. of Intraday and Interday assays and % errors of measurement were less than 5% together with % recovery of paracetamol analysis were close to 100% ($>95\%$).

From the mean plasma concentration at various time (Table 2) Tylenol and GPO Paracetamol were rapidly absorbed when given orally, reaching peak concentrations at about 1 hour and the plasma concentrations were maintained above therapeutic level ($10\text{-}20 \mu\text{g/ml}$) for at least 3 hours after drug administration. The peak concentrations

($C_{p_{max}}$) after oral 1,000 mg dose of Tylenol and GPO Paracetamol were $20.43 \pm 2.26 \mu\text{g/ml}$ and $22.72 \pm 2.04 \mu\text{g/ml}$, respectively. The peaks were attained within 1.05 ± 0.19 hours and 1.08 ± 0.22 hours (T_{max}) respectively. No statistically significant differences were observed ($P > 0.05$) between $C_{p_{max}}$ and T_{max} of Tylenol and GPO Paracetamol.

The extent of paracetamol absorption can be determined by the total area under the plasma concentration-time curve (AUC). In this study, the AUC at 10 hours (AUC_0^{10}) of Tylenol and GPO Paracetamol plasma concentration-time curves were $69.35 \pm 5.85 \mu\text{g.h/ml}$ and $72.40 \pm 4.83 \mu\text{g.h/ml}$, respectively, and at infinity (AUC_0^∞) were $73.64 \pm 6.62 \mu\text{g.h/ml}$ and $78.18 \pm 5.20 \mu\text{g.h/ml}$, respectively. There were no statistically significant differences ($P > 0.05$) in AUC_0^{10} and AUC_0^∞ between these two commercial preparations.

The bioavailability of Tylenol and GPO Paracetamol appeared to be relatively equal as indicated by statistically non-significant differences in $C_{p_{max}}$, T_{max} , AUC_0^{10} and AUC_0^∞ between both commercial tablets. These results indicated that Tylenol and GPO Paracetamol were bioequivalent.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Conclusion

Tylenol and GPO Paracetamol, when given to sixteen drug-free, non-smoking, healthy Thai volunteers as a single oral 1,000 mg dose after an overnight fast, were rapidly absorbed into systemic circulation with statistically bioequivalent as indicated by no significant differences in $C_{p_{max}}$, T_{max} , AUC_0^{10} and AUC_0^∞ between each preparation. It was concluded that these two preparations were relatively bioequivalent in term of the rate and extent of drug absorption.

Acknowledgements

The authors gratefully appreciate the valuable suggestion from Dr. Samranchit Prateepasen during this study.

References

1. Insel PA. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th edition. New York, Pergamon Press 1990 : 638-81.
2. Pinsky P, Hurwitz ES, Schonberger LB, Gunn WJ. Reye's syndrome and aspirin. Evidence for a dose response effect. JAMA 1988; 260 : 657-61.
3. Heubi JE, Partin JC, Partin JS, Schubert WK. Reye's syndrome : current concepts. Hepatology 1987; 7 : 155-64.
4. Prescott LF, Critchley JAJH. The treatment of acetaminophen poisoning. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983 ; 23 : 87-101.
5. Oo-Koh J (ed). TIMS : The index of medical specialties. 1990; 19(3) : 132-42.
6. Ameer B, Greenblatt DJ. Acetaminophen : Ann intern Med 1977; 87 : 202-9.
7. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics, 2 nd ed. New York, Marcel Dekker Inc 1982.
8. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ eds. Applied pharmacokinetics : principles of Therapeutic drug monitoring. 2nd ed. Spokane, WA, Applied Therapeutics Inc 1986.
9. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics : concepts and applications. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger 1989.
10. Winter ME. Clinical pharmacokinetics. In: Young LY, Koda-Kimble MA eds. Applied therapeutics : the clinical use of drugs. Vancouver, Washington, Applied Therapeutics Inc. 1988: 1-14.

Differential Secretion of Enkephalin-Like Peptides from Bovine Adrenal Chromaffin Cells

Chainarong Cherdchu* and Terry D. Hexum

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400, Thailand and Department of Pharmacology University of Nebraska Medical Center, NE 68105, U.S.A.

Stimulation of chromaffin cells in culture with 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium (DMPP) or depolarizing concentrations of K^+ results in a significant secretion of high and low molecular weight enkephalin-like peptides (ELPs) into the culture medium. Bio-Gel P-10 chromatography was used to characterize the ELPs in the extract of chromaffin cells and in culture media before and after stimulation. DMPP (50 μ M) stimulation produced a significant secretion of primarily low molecular weight (3-kDa) ELPs whereas 56 mM K^+ caused a secretion of both the high and low molecular weight ELPs. Subsequent to the secretion of these ELPs the expected decrease in the content of cellular low molecular weight peptides was not observed. This suggests that stimulation of chromaffin cells by either an action on nicotinic receptors or by membrane depolarization enhances processing of ELPs. Our results support the hypothesis that specific stimuli bring about the secretion of ELPs of differing molecular weight.

Key words : 1,1-dimethyl-4-phenylpiperazinium, high K^+ , chromaffin cells, enkephalin-like peptide secretion, proenkephalin processing

(Met⁵)-enkephalin and its various precursors are present in adrenomedullary chromaffin cells⁽¹⁻³⁾. The concentration of enkephalin-like peptides (ELPs) in chromaffin cells is species dependent being highest in dog and cattle adrenal medullae, and lowest in rat adrenal medulla⁽¹⁾. The ELPs are co-stored with the catecholamines, norepinephrine and epinephrine, in chromaffin granules⁽²⁻³⁾. Studies with retrogradely perfused canine adrenal glands⁽³⁾, retrogradely perfused beef adrenal glands⁽⁴⁾, canine⁽⁵⁾ and feline⁽⁶⁻⁷⁾ adrenal glands *in situ*, and bovine chromaffin cells in culture⁽⁸⁾ reveal that ELPs are released, in a calcium-dependent manner, along with catecholamines. The release is believed to

occur primarily through nicotinic receptor activation^(2-5, 9-10). Furthermore, the secretion of various sizes of ELPs has been shown to be influenced by the type of stimuli⁽⁴⁻⁷⁾. Hexum et al.⁽¹¹⁾ reported that splanchnic nerve stimulation in the anesthetized dog resulted in increased secretion of primarily low molecular weight ELPs. Studies with perfused beef adrenal glands showed that a portion of each of ELPs present in the glands is released by 50 μ M nicotine or 5 mM Ba⁺²⁽⁴⁾. Chaminade et al.⁽⁶⁻⁷⁾ using perfused cat adrenal glands *in situ*, reported a release of (Met⁵)-enkephalin immunoreactive material and precursors of different proportions, depending upon whether stimulation was due to the splanchnic nerve, 50 mM K^+ or 100 μ M acetylcholine.

*To whom correspondence should be addressed.

The present study provides evidence of differential release of the ELPs from bovine chromaffin cells in culture in response to stimulation by either DMPP, a potent nicotinic receptor agonist, or high K^+ concentration. DMPP-stimulation preferentially causes a secretion of low molecular weight ELPs which constitute up to 85% of the total ELPs released while high K^+ induces marked secretion of both the high and low molecular weight peptides. As a consequence of this immediate secretion of the peptides there is no change in the cellular content of the small ELPs following both DMPP- or high K^+ -stimulations. This suggests that the repletion of the cellular small ELPs has occurred through the processing of large ELPs.

Materials And Methods

Primary culture of chromaffin cells

Chromaffin cells were isolated essentially as described by Greenberg and Zinder⁽¹²⁾ Briefly, adrenal glands were retrogradely infused with Ca^{+2} , Mg^{+2} -free balanced salt solution containing 2.5 mg/ml collagenase (Type V, Sigma) and 13.3 mg/L DNase I (Type II, Sigma) and incubated twice, 15 min each at 37°C. The cortices were removed and the medullae were finely chopped and subjected to another 30 min incubation with fresh mixture of collagenase/DNase solution. The minced tissue was filtered on a nylon mesh (74 mesh, Spectra). The filtrate was centrifuged at 100 x g for 10 min and the pellet was washed twice with Locke's containing 5 mg/ml bovine serum albumin and filtered again prior to dispensing into the culture medium. Cell viability, determined with Trypan blue, was usually greater than 95% of which 90% was shown to be cells containing catecholamines as assessed by neutral red dye. A yield of approximately 1×10^8 viable cells per medulla was normally obtained. Cells were resuspended in 25mM HEPES DMEM, pH 7.4, supplemented with 10% fetal calf serum (Gibco), 584 μ g/ml glutamine (Gibco), 50 units/ml nystatin

(Gibco), 100 units/ml penicillin, 100 μ g/ml streptomycin, 40 μ g/ml gentamicin, and 10 μ M 5-fluorodeoxyuridine. All antibiotics and anti-mitotics agents were purchased from Sigma. Cells were cultured in rat-tail collagen-coated 100 x 15 mm petri dishes (Optilux Dish, Falcon 1001) at a density of 2×10^7 cells/dish in 10 ml DMEM and kept at 37°C in water-saturated 5% CO_2 /95% air. After 2 days in culture, cells showed confluency, and half of the medium was replaced with fresh medium. Cells were used after 3 days in culture.

Stimulation of ELP-release from chromaffin cells

Culture media were aspirated and cells washed briefly with fresh Locke's. Cells were preincubated in this buffer at 37°C for 10 min. Aliquots of preincubation medium were removed to iced tubes to determine basal release of ELPs. 50 μ M DMPP in Locke's or Locke's with 56 mM K^+ (sodium corrected) was added into the culture dish. Cells were stimulated with the same concentrations of these secretagogues three times, 5min each at 37°C. At the end of each 5 min stimulation period, all culture media were removed to tubes on ice and pooled. Following the last stimulation period cells were rapidly washed once with ice-cold Locke's and this washing was combined with the previously pooled medium. Cell suspensions were prepared by scraping the cells from the bottom of the culture dish with a rubber policeman and ice-cold Locke's. Both pooled culture media and cell suspensions were boiled at 95°C for 10 min, then cooled. ELPs were extracted from cell suspensions by brief sonication at 0°C. Aliquots from culture media and cell extracts were taken for radioimmunoassay⁽⁹⁾

Bio-Gel P-10 chromatography

Culture media and cell extracts were centrifuged, 12,100 x g for 10 min, desalted and concentrated on a Sep-Pak C-18 cartridge (Waters Associates) Samples eluted from Sep-Pak cartridges (100% CH_3CN) were

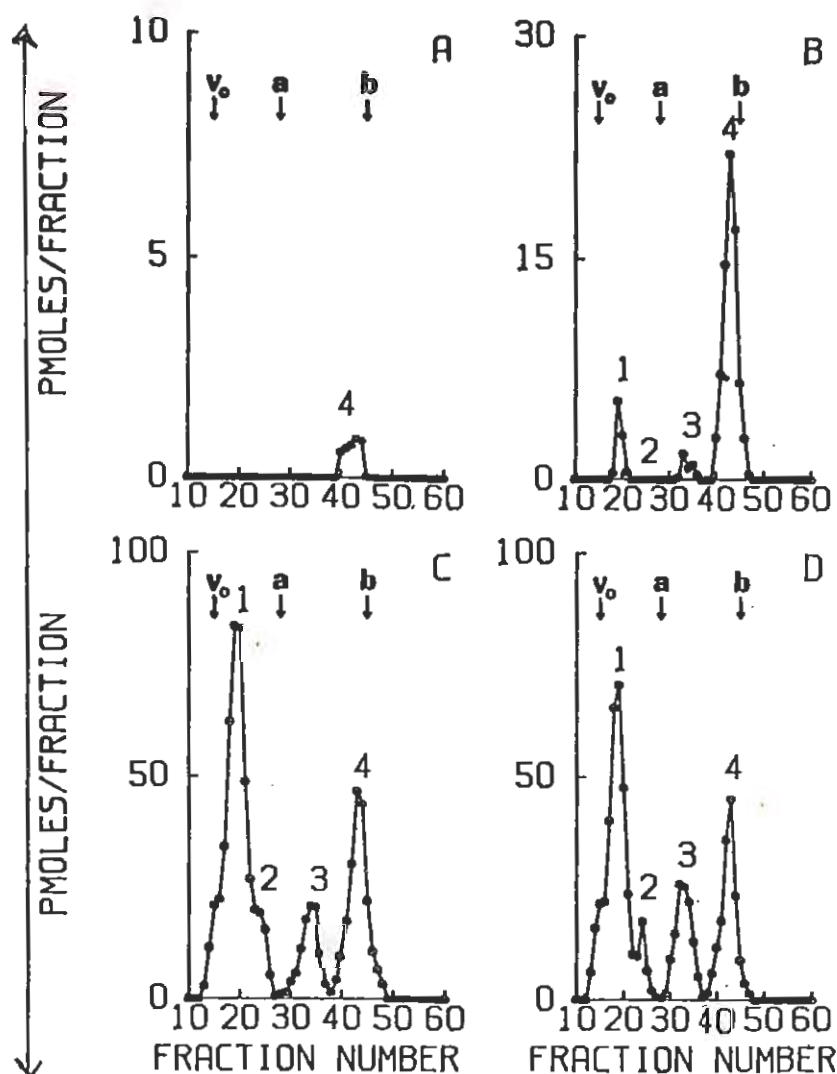


Figure-1. Enkephalin-like peptide profiles after gel permeation chromatography on a Bio-Gel P-10 column equilibrated with 0.1 M acetic acid.

Aliquots from column fractions were digested with trypsin and carboxypeptidase B and total (Met⁵)-enkephalin was determined by radioimmunoassay (see METHODS). A and B represent the ELPs released into the culture medium under basal or 50 μ M DMPP, respectively. C and D represent cellular peptides before and after 50 μ M DMPP, respectively. Markers are: v_0 , blue dextran; a, cytochrome C oxidase; d, peptide E.

lyophilized, reconstituted in 0.1 M acetic acid and applied onto a Bio-Gel P-10 column (0.9 x 58 cm) that had been equilibrated with 0.1 M acetic acid. Aliquots of column fractions were freeze-dried, reconstituted in 0.05 M Tris-HCl, pH 8.0, containing 2 mM CaCl₂ and subjected to sequential digestion with trypsin and carboxypeptidase B (Cooper Biomedical, Calbiochem)⁽¹³⁾ before determination of ELPs by radioimmunoassay.

Peptide radioimmunoassay

ELP content was determined using a highly specific C-terminal directed antiserum to (Met⁵)-enkephalin as described elsewhere⁽⁹⁾. All radioimmunoassays were carried out in a total volume of 550 μ l using ³H(Met⁵)-enkephalin 52 Ci/mmol (Amersham) as a tracer. The buffer used was 0.5 M Tris-HCl, pH 7.4, containing 0.2% bovine serum albumin (RIA grade, Sigma) and 0.15% dextran (Sigma). After

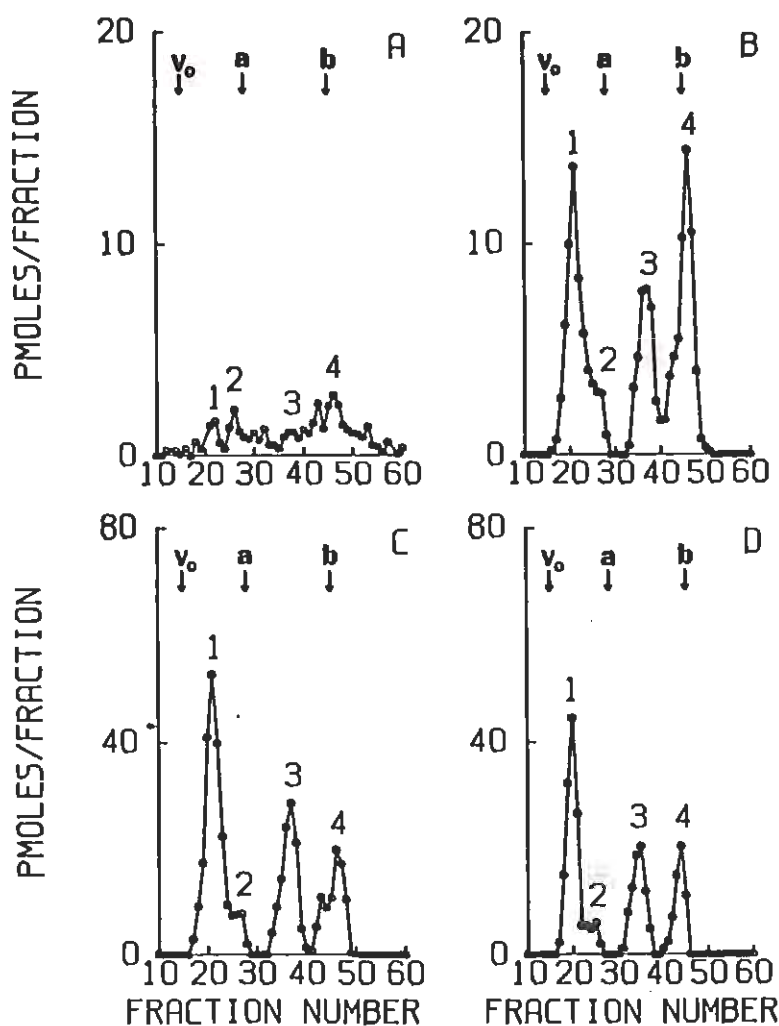


Figure 2. Effect of high K^+ on the secretion and content of enkephalin-like peptides.

A and B represent the peptides released into the culture medium before and after high K^+ . C and D represent the cellular peptides before and after high K^+ . Other descriptions are as provided in Figure 1.

incubation overnight at 4°C , the antibody bound tracer was separated from unbound tracer by adsorption to charcoal followed by centrifugation⁽¹⁴⁾. Radioactivity in the supernatant was determined using a Beckman liquid scintillation spectrometer.

Results

Figure 1 (A and B) shows the profiles of ELPs released into the culture medium in response to nicotinic receptor stimulation. DMPP (50 μM) significantly increased the secretion of ELPs found in Peak 4 which have a molecular weight of approximately 3-kDa

since they co-elute with peptide E (3.2-kDa). Peak 4 contains up to 85% of the total immunoreactive material recovered in the culture medium after stimulation of the cultured cells. When cells were stimulated with 56 mM K^+ the molecular forms of the released ELPs changed. As shown in Figure 2B, elevated K^+ caused a significant increase in the secretion of immunoreactive material found in Peaks 1 and 3 as well as Peak 4. Peaks 1 and 3 contain ELPs with corresponding molecular weight of approximately 20- and 10-kDa since they co-elute with blue dextran (20-kDa) and cytochrome C oxidase (12-kDa), respectively.

Comparison of the Bio-Gel P-10

profile of culture medium shown in Figure 1B with that in Figure 2B reveals that elevated K^+ causes a significant rise in the percentage of immunoreactive material recovered in Peaks 1 and 3 (Figure 2B) when compared to the effect of DMPP (Figure 1B). Whereas DMPP causes a secretion of about 85% of immunoreactivity as Peak 4, depolarizing concentration of K^+ results in only 37% of immunoreactive material secreted being found in Peak 4.

Discussion

The results reported here are consistent with the results obtained from perfused feline⁽⁶⁻⁷⁾ adrenal glands *in situ* which showed that mild stimulation of splanchnic nerve (15 Hz, 15 V, 1 ms square pulse, 10 min) produced secretion of small peptides predominantly whereas drastic stimulation (50 mM K^+ or 100 μ M acetylcholine) brought about the additional secretion of ELPs in the form of larger fragment of the precursors.

The release of ELPs from chromaffin cells would be expected to produce a corresponding alteration in the cellular content of the peptides if there is no replacement of the lost peptides. However, while stimulation of chromaffin cells with 50 μ M DMPP or 56 mM K^+ results in a decrease in the cellular immunoreactive material found in Peak 1 that in Peak 4 remains relatively constant (Figures 1D, 2D). Moreover, it is apparent that stimulation by these secretagogues leads to a significant secretion of immunoreactive material as Peak 4 (Figures 1B, 2B) when compared with their corresponding controls (Figures 1A, 2A). Despite the significant rise of immunoreactive material seen in Peak 4 of the culture medium, the corresponding cellular immunoreactivity in Peak 4 does not simultaneously decrease (Figures 1D, 2D). Thus, the results suggest that cellular repletion of ELPs found in Peak 4 occurs concurrently with the accelerated secretion induced by these two secretagogues.

The significance of these findings is two-fold. First, as the extension of the *in vivo* demonstrations^(6-7, 11) this study suggests that there is selective secretion of the ELPs. Mild stimulation might represent the physiological response through splanchnic nerve stimulation resulting in substantial secretion of low molecular weight ELPs probably from the mature granules that contain the small biologically active enkephalins. Alternatively, drastic stimuli leads to the secretion of partially processed precursors which are probably from the immature granules. The difference in release patterns of the ELPs in response to specific stimuli further implies a different role for the various ELPs released from the adrenal gland. The small ELPs may produce an immediate physiological effect by acting on peripheral tissues such as the heart or the vasculatures. The larger ELPs may cause a subsequent delayed effect due to their degradation to small peptides by blood borne proteases. Another possibility is that the large ELPs may be gradually processed to small peptides by blood borne proteases during transport to the brain. The resultant small peptides then may interact with the opiate receptors at or near the blood brain barrier or be transported across the barrier into the brain⁽¹⁵⁾ and exert their effects. The latter was shown to be the case as exemplified by the behavioural effects of pharmacological doses of opioid peptides given systemically⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Further elaboration regarding physiological significance of this differential secretion remains to be explored. Secondly, the observed cellular repletion induced by DMPP or elevated K^+ suggests that there is a stimulus-secretion-synthesis coupling of the opioid peptides in the adrenal chromaffin cells. Stimuli that cause depletion of cellular ELPs by secretion may also activate the processing of pre-existing precursor peptides to replete the secreted ELPs. Therefore, the homeostasis of opioid peptides in the chromaffin cells is regulated and the ELPs can be released in response to stimulation.

Acknowledgements

This work was supported by a grant-in-aid from the American Heart Association, Inc., with funds contributed in part by the Nebraska Affiliate.

References

1. Hexum TD, Yang HYT and Costa E. Biochemical characterization of of enkephalin like immunoreactive peptides of adrenal glands. *Life Sci* 1980; 27: 1211-1216.
2. Stern AS, Lewis RV, Kimura S, Rossier J, Geiber LD, Brink L, Stein S and Udenfriend S. Isolation of the opioid heptapeptide met-enkephalin (Arg6, Phe7) from bovine adrenal medullary granules and striatum. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76: 6680-6683.
3. Viveros OH, Diliberto Jr EJ, Hazum E and Chang K-J. Opiate-like materials in the adrenal medulla: evidence for storage and secretion with catecholamines. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 1101-1108.
4. Kilpatrick DL, Lewis RV, Stein S and Udenfriend S. Release of enkephalin and enkephalin containing polypeptides from perfused beef adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 7473-7475.
5. Hanbauer I, Govoni S, Majane EA, Yang HYT and Costa E. *In vivo* regulation of the release of met-enkephalin-like peptides from dog adrenal medulla. In: E. Costa and M. Trabucchi (eds.) *Regulatory peptides: From molecular biology to function*. Raven Press, New York, 1982; 209-215.
6. Chaminade M, Foutz AS and Rossier J. Co-release of enkephalins and precursors with catecholamines by the perfused cat adrenal *in-situ*. *Life Sci* 1983; 33 Suppl. 1: 21-24.
7. Chaminade M, Foutz AS and Rossier J. Co-release of enkephalins and precursors with catecholamines from the perfused cat adrenal gland *in situ*. *J Physiol* 1984; 353: 157-169.
8. Livett BG, Dean DM, Whelan LG, Udenfriend S and Rossier J. Co-release of enkephalin and catecholamines from cultured adrenal chromaffin cells. *Nature* 1981; 289: 317-319.
9. Barron BA and Hexum TD. Release of catecholamine and (Met⁵) -enkephalin immunoreactive from perfused bovine adrenal glands. *Eur J Pharmacol* 1984; 106: 593-599.
10. Stine SM, Yang HYT and Costa E. Release of enkephalin immunoreactivity from isolated bovine chromaffin cells. *Neuropharmacology* 1980; 19: 683-685.
11. Hexum TD, Hanbauer I, Govoni S, Yang HYT and Costa E. Secretion of enkephalin-like peptides from canine adrenal gland following splanchnic nerve stimulation. *Neuropeptides* 1980; 1: 137-142.
12. Greenberg A and Zinder O. Alpha- and beta-receptor control of catecholamine secretion from isolated adrenal medullary cells. *Cell Tissue Res* 1982; 226: 655-665.
13. Cherdchu C, Scholar EM and Hexum TD. Nicotinic receptor stimulation enhances enkephalin-like peptides processing in chromaffin cells. *Life Sci* 1987; 23: 2563-2572.
14. Yang HYT, Hong JS and Costa E. Regional distribution of leu- and met-enkephalin in rat brain. *Neuropharmacology* 1977; 16: 303-307.
15. Zlokovic BV, Lipovac MN, Begley DJ, Davson H and Rakic L. Transport of leucine-enkephalin across the blood-brain barrier in perfused guinea pig brain. *J Neurochem* 1987; 49: 310-315.
16. Kastin AJ, Ison RD, Schally AV and Coy DH. CNS effects of peripherally administered brain peptides. *Life Sci* 1979; 25: 401-414.
17. Plotnikoff NP, Kastin AJ, Coy DH, Christensen CW, Schally AV and Spirtes MA. Neuropharmacological actions of enkephalin after systemic administration. *Life Sci* 1976; 19: 1283-1288.

พิษวิทยาของหญ้าหนวดแมว

ยวดี วงษ์กระจ่าง* ถนอมศรี วงศ์ธนาสถิตย์** คณิต อธิสุข*** ปราณิ ไจจาจ*
และเพ็ญโฉม พิ่งวิชา*

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ **ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์
และ ***ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Toxicity Study of Orthosiphon grandifolus

Yuvadee Wongkrajang*, Thanomsri Vongratanastit**, Kanit Atisook***, Pranee Jaiarj*, Penchom Peungvicha*

* Department of Physiology, ** Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy
and *** Department of Pathology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol
University, Bangkok, Thailand.

Dried leaves of *Orthosiphon grandifolus* have been used as a remedy of kidney stones. Dried leaves and stems of the plant were percolated with hot water. The extract was lyophilized and yielded 24.0% of dried powder. The median lethal doses (LD_{50}) in g/kg of the extract in animals after single intraperitoneal injection were : male rats = 0.93, female rats = 0.81, male mice = 0.70, female mice = 0.84; but no lethal effect was found after single feeding of up to 5 g/kg body weight in both rats and mice. When female and male rats were fed daily with *O. grandifolus* at the doses of 0.5, 1 and 2 g/kg body weight for 30 days, there was no change in weight, blood chemistry (SGOT, SGPT, BUN) or the histopathology of major visceral organs, i.e., kidney, liver, heart, lung and spleen in comparison with the control group. The results from this study demonstrated that *O. grandifolus* has low toxicity when given orally in the animal.

หญ้าหนวดแมวมีชื่อภาษาอังกฤษว่า Java tea ชาวตะวันตกรู้จักหญ้าหนวดแมวมานานแล้วว่าสามารถรักษาโรคไตต่าง ๆ ได้ดี เดิมทีใช้กันอย่างแพร่หลายในหมู่เกาะชวา ต่อมาจึงแพร่หลายไปยังประเทศยุโรป เช่น เนเธอร์แลนด์ รัสเซีย⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทย หญ้าหนวดแมว เริ่มรู้จักเป็นที่แพร่หลาย เมื่อคณะแพทย์จากโรงพยาบาลรามาธิบดี ได้นำสมุนไพรบางชนิดที่ได้รับคำบอกเล่าจากผู้ป่วยว่าเคยใช้ในการรักษาโรคทางเดินปัสสาวะได้แก่ กลีบดอกกระเจี๊ยบแดง ผักกาดน้ำ และหญ้าหนวดแมวมาศึกษาพบว่า สมุนไพรเหล่านี้

มีสรรพคุณในการช่วย ขับปัสสาวะและช่วยให้ปัสสาวะใสขึ้น⁽²⁾ จากการศึกษาของนายแพทย์วีระสิงห์ เมืองมัน⁽²⁾ ซึ่งทำการทดลองในคนไข้ 23 คน ที่เป็นนิ่วในท่อไต โดยให้ดื่มน้ำต้มใบแห้งของหญ้าหนวดแมวหนัก 4 กรัม ในน้ำ 750 มิลลิลิตร ทุกวันนาน 1-6 เดือน ผลปรากฏว่าเมื่อดื่มน้ำนี้แล้วสามารถปัสสาวะคล่องขึ้น อาการปวดลดลง และนิ่วหลุด 9 ราย ขนาดของนิ่วที่หลุดส่วนมากมีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 0.5 เซนติเมตร ส่วนมากนิ่วจะหลุดภายใน 3 เดือน พวกที่นิ่วไม่หลุดก็หายปวดและระหว่างรับประทาน

ยานี้ก็ไม่พบอาการข้างเคียง หรืออาการแทรกซ้อนใด ๆ คนใช้ทุกคนยอมรับยานี้ได้ดี การที่หนูขนาดเมวสามารถช่วยให้หัวใจในท่อไตหลุด หรือช่วยให้หายปวดได้ อาจเป็นเพราะมีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ ทั้งยังมีผลขยายหลอดเลือดให้กว้างขึ้น⁽³⁾ หนูขนาดเมวจึงเป็นสมุนไพรที่น่าสนใจตัวหนึ่งประกอบกับเป็นสมุนไพรที่หาได้ง่าย จึงสมควรจะนำมาพัฒนา ให้ใช้ประโยชน์ได้กว้างขวางขึ้น แต่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยายังมีน้อย ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อจะศึกษาถึงพิษวิทยาเบื้องต้นของหนูขนาดเมวในสัตว์ทดลอง เพื่อนำมาเป็นแนวทางในการพิจารณาการนำมาใช้ อย่างมั่นใจ ถึงความปลอดภัย

วัสดุและวิธีการทดลอง

สัตว์ทดลอง ใช้หนูขาวพันธุ์ Wistar น้ำหนัก 180-200 กรัม ทั้ง 2 เพศ หนูถีบจักรพันธุ์ Swiss albino น้ำหนัก 20-25 กรัม ทั้ง 2 เพศ จากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล

การสกัดสมุนไพรนำไปและกึ่งหนูขนาดเมวตากแห้ง แล้วบดเป็นผงละเอียด percolate ผงแห้ง หนูขนาดเมวหนัก 300 กรัมด้วยน้ำร้อน จนได้สารสกัดน้ำปริมาณ 1,800 มิลลิลิตร นำสารสกัดน้ำที่ได้ไป lyophilize จนได้สารสกัดแห้ง หนัก 72 กรัม นำสารสกัดแห้งที่ได้ละลายในน้ำกลั่น เพื่อใช้ในการทดสอบ พิษวิทยาในสัตว์ทดลอง

การทดสอบความเป็นพิษในสัตว์ทดลองใช้วิธีต่าง ๆ ดังนี้

พิษเฉียบพลันในหนูขาวโดยการป้อนทางปาก ป้อนสารสกัดหนูขนาดเมวที่ละลายในน้ำกลั่น แก่หนูขาวเพศผู้ 3 กลุ่ม ๆ ละ 10 ตัวด้วยขนาด 1, 2.5 และ 5 กรัม น้ำหนักสารสกัดแห้ง/กิโลกรัม ครั้งเดียว หนูกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุมป้อนด้วยน้ำกลั่น สังเกตพฤติกรรมต่าง ๆ ของหนู เช่น ซึม เบื่ออาหาร อาเจียน กล้ามเนื้อเกร็ง ขาลาก หายใจขัด ท้องเดิน ฯลฯ จดบันทึกจำนวนหนูตาย ภายใน 7 วัน ทำการทดลองเช่นเดียวกันนี้ในหนูเพศเมีย

พิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร โดยการป้อนทางปาก ทำการทดลองเช่นเดียวกับหนูขาว

พิษเฉียบพลันในหนูขาวโดยการฉีดเข้าหน้าท้อง ฉีดสารสกัดหนูขนาดเมวซึ่งละลายในน้ำกลั่นสำหรับฉีด ฉีดเข้าทางหน้าท้องแก่หนูขาวเพศผู้ 3 กลุ่ม ๆ ละ 5 ตัว ด้วยขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม น้ำหนักสารสกัดแห้ง/กิโลกรัม ครั้งเดียว หนูกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุม ฉีดน้ำกลั่นสำหรับฉีดเข้าทางหน้าท้องหนูขาว สังเกตพฤติกรรมต่าง ๆ ของหนูขาวเช่นเดียวกับการทดลองข้างต้น จดบันทึกจำนวนหนูตายภายใน 7 วัน ในหนูขาวเพศเมียทำการทดลองเช่นเดียวกันนี้

พิษเฉียบพลันในหนูถีบจักรโดยการฉีดเข้าทางหน้าท้อง ทำการทดลองเช่นเดียวกับหนูขาว

การคำนวณหา median lethal dose (LD50) ค่าพิกัด LD50 และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ตามวิธีของ Thomson และ Wiel^(4,5)

พิษกึ่งเฉียบพลันในหนูขาว แบ่งหนูขาวเพศเมียเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 8 ตัว ป้อนสารละลายของสารสกัดหนูขนาดเมว ขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม น้ำหนักสารสกัดแห้ง/กิโลกรัม อีกกลุ่มหนึ่งป้อนน้ำกลั่น หนูขาวทั้ง 4 กลุ่มนี้ป้อนสารสกัด หรือน้ำกลั่นวันละครั้งเป็นเวลา 30 วันต่อเนื่องกัน ชั่งน้ำหนักหนูเมื่อเริ่มทำการทดลองและในวันที่ 10, 15 และ 25 ของการทดลอง เมื่อครบ 30 วัน เจาะเลือดจากปลายหางหนูเพื่อวัด %hematocrit แล้ววางยาสลบหนูด้วย ether เก็บตัวอย่างเลือดจาก abdominal aorta, ปั่นแยกซีรัม เพื่อนำมาหาปริมาณ SGOT, SGPT, BUN จากนั้นผ่านหน้าท้องตลอดแนว ไปจนถึง หน้าอก ตัดหัวใจ ปอด ตับ ไต และ ม้าม ไปตรวจ histopathology ด้วยกล้องจุลทรรศน์ ทำเช่นเดียวกันนี้ในหนูตัวผู้ ค่าต่าง ๆ คือ น้ำหนัก, SGOT, SGPT, BUN และ %hematocrit นำมาหาค่าทางสถิติ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับสารสกัดหนูขนาดเมวในขนาดต่าง ๆ กับกลุ่มควบคุมที่ป้อนน้ำกลั่นโดยใช้ Student t-test

ผลการทดลอง

ผลการสกัดใบและกิ่งหญ้าหนวดแมวแห้ง การสกัดใบและกิ่งหญ้าหนวดแมวแห้งโดยการ percolate แล้วนำสารสกัดน้ำมา lyophilized จะได้สารสกัดแห้ง 24% ของน้ำหนักใบและกิ่งแห้ง

ความเป็นพิษเฉียบพลันของสารสกัดหญ้าหนวดแมวที่ให้โดยการป้อน การให้สารสกัดโดยการป้อนครั้งเดียว ในขนาดต่าง ๆ แก่หนูขาวและหนูถีบจักร ไม่พบว่าสัตว์ทดลองตาย และไม่พบการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของสัตว์ทดลองภายหลังการป้อนสารสกัด

ความเป็นพิษเฉียบพลันของสารสกัดหญ้าหนวดแมวที่ให้โดยการฉีดเข้าหน้าท้อง เมื่อให้สารสกัดโดยการฉีดเข้าหน้าท้อง ครั้งเดียวในขนาดต่าง ๆ แก่หนูขาว และหนูถีบจักรพบว่า LD₅₀ ดังตารางที่ 1 สัตว์ทดลองจะตายภายใน 12-48 ชั่วโมง โดยจะค่อย ๆ มีอาการซึมลง แล้วตายไปอย่างสงบ ไม่พบอาการชักหรือหอบก่อนตาย

ความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลันในหนูขาว ระหว่างการป้อนสารสกัดขนาด 0.5, 1, และ 2 กรัม สารสกัดแห้ง/กิโลกรัม แก่หนูขาวทุกวันเป็นเวลา 30 วัน ไม่มีหนูตายจากพิษของสารสกัดเลย ไม่พบลักษณะหรือพฤติกรรม ที่ผิดปกติไปจากกลุ่มควบคุมเมื่อเปรียบ

เทียบค่าต่าง ๆ คือ น้ำหนักตัว ปริมาณสารทางชีวเคมีในเลือด (SGOT, SGPT, BUN) และ % hematocrit ระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่าไม่แตกต่างกัน (รูปที่ 1 และ ตารางที่ 2, 3) จากการตรวจดูอวัยวะภายในที่สำคัญ ได้แก่ หัวใจ ปอด ตับ ม้าม และ ไต ไม่พบพยาธิสภาพที่ผิดปกติที่เห็นด้วยตาเปล่าในหนูทั้ง 4 กลุ่ม ส่วนลักษณะผิดปกติ ที่พบจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ที่สำคัญ (ตารางที่ 4) ได้แก่ ภาวะเลือดคั่งในหลอดเลือดที่พบในปอด

ตารางที่ 1 Median lethal dose (LD₅₀) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของสารสกัดหญ้าหนวดแมว เมื่อให้โดยฉีดเข้าช่องท้อง

สัตว์ทดลอง	LD ₅₀ (ก./กก.)	ช่วงความเชื่อมั่น ที่ร้อยละ 95
หนูขาวเพศผู้	0.93	(0.63-1.38)
หนูขาวเพศเมีย	0.81	(0.59-1.12)
หนูถีบจักรเพศผู้	0.70	(0.40-1.24)
หนูถีบจักรเพศเมีย	0.84	(0.47-1.49)

ตารางที่ 2 % hematocrit ของเลือดที่เจาะจากปลายหางหนูขาวตัวผู้และตัวเมีย เมื่อได้รับสารสกัดที่ให้ทางปากครบ 1 เดือน

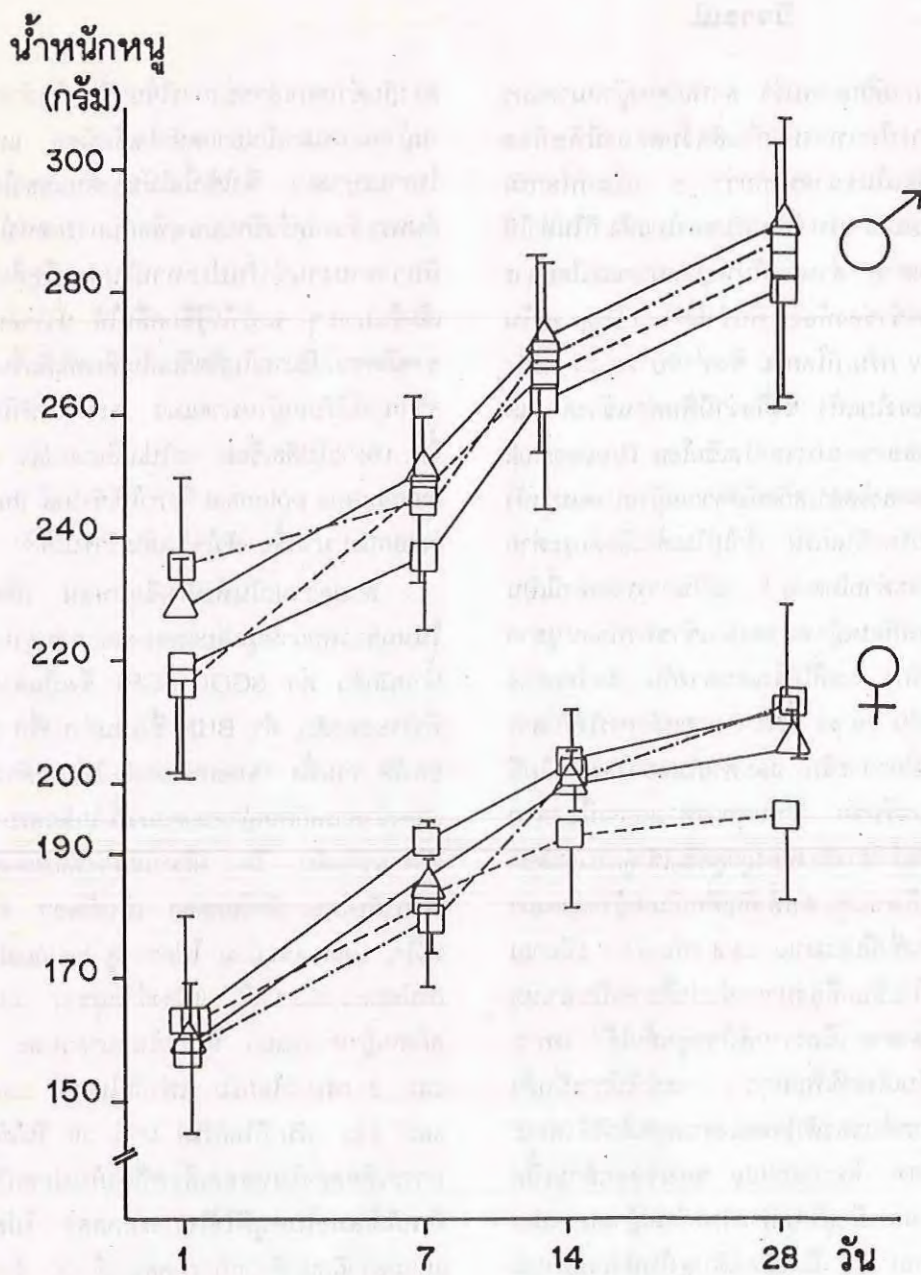
สัตว์ทดลองกลุ่ม	% hematocrit ในหนูขาวตัวผู้	% hematocrit ในหนูขาวตัวเมีย
กลุ่มควบคุม	49.6 ± 3.5	48.0 ± 3.6
สารสกัดหญ้าหนวดแมว 0.5 ก./กก.	48.8 ± 3.6	48.1 ± 4.5
สารสกัดหญ้าหนวดแมว 1 ก./กก.	52.0 ± 6.2	49.5 ± 1.0
สารสกัดหญ้าหนวดแมว 2 ก./กก.	52.0 ± 3.3	46.5 ± 4.2

ตารางที่ 3 ผลการตรวจหน้าที่ของ ตับ ไต โดยเจาะเลือดจาก abdominal aorta หนูขาว ตัวผู้และตัวเมียที่ทำให้สลบด้วย ether เมื่อให้สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 1 เดือน

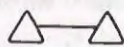
	SGOT (μ /ml)		SGPT (μ /ml)		BUN (mg%)	
	ตัวผู้	ตัวเมีย	ตัวผู้	ตัวเมีย	ตัวผู้	ตัวเมีย
กลุ่มควบคุม	69.6 $\pm$ 8.3	49.8 $\pm$ 4.5	16.0 $\pm$ 1.7	15.6 $\pm$ 1.7	21.8 $\pm$ 4.9	20.2 $\pm$ 0.4
สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 0.5 ก./กก.	62.4 $\pm$ 7.2	50.3 $\pm$ 7.0	17.0 $\pm$ 1.7	14.0 $\pm$ 3.1	20.0 $\pm$ 1.4	20.5 $\pm$ 0.5
สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 1 ก./กก.	76.2 $\pm$ 2.7	54.0 $\pm$ 6.4	17.5 $\pm$ 1.5	15.9 $\pm$ 5.1	23.6 $\pm$ 3.9	20.0 $\pm$ 0.5
สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 2 ก./กก.	75.0 $\pm$ 4.0	48.8 $\pm$ 1.5	15.4 $\pm$ 3.9	13.9 $\pm$ 1.1	21.4 $\pm$ 1.3	22.5 $\pm$ 3.0

ตารางที่ 4 ผลการตรวจลักษณะทางกายวิภาคของ ไต ปอด ในหนูขาวเพศผู้และเพศเมีย ภายหลังที่ได้รับสาร สกัดหนัาขนาดแวนวกรบ ขนาด 0.5, 1 และ 2 กรัม/กิโลกรัม นาน 30 วัน เทียบกับกลุ่มควบคุม

		มหากายวิภาค	จุลทัศน์กายวิภาค
ไต	กลุ่มควบคุม (n=8)	ปกติ (8/8)	พบหย่อม calcification ใน renal tubules (1/8)
	สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 5 ก./กก. (n=8)	ปกติ (8/8)	พบภาวะเลือดคั่งใน interstitium (2/8) พบภาวะ calcification ใน renal tubules (2/8)
	สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 1 ก./กก. (n=8)	ปกติ (8/8)	พบภาวะเลือดคั่งใน interstitium (1/8) พบภาวะ calcification ใน renal tubules (1/8)
	สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 2 ก./กก. (n=8)	ปกติ (8/8)	พบภาวะเลือดคั่งใน interstitium (1/8)
ปอด	กลุ่มควบคุม	ปกติ (8/8)	พบภาวะเลือดคั่งใน capillary (8/8)
	สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 0.5 ก./กก.	ปกติ (8/8)	พบภาวะเลือดคั่งใน capillary (8/8)
	สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 1 ก./กก.	ปกติ (8/8)	พบภาวะเลือดออกในปอด (1/8) พบภาวะเลือดคั่งใน capillary (8/8)
	สารสกัดหนัาขนาดแวนวกรบ 2 ก./กก.	ปกติ (8/8)	พบหย่อม granulomatous lesion (1/8) พบภาวะเลือดคั่งใน capillary (8/8)



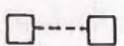
รูปที่ 1 น้ำหนักหนูขาวแต่ละกลุ่มหลังจากได้รับสารสกัดหญ้าหนวดแมว



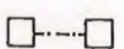
- กลุ่มควบคุม



- กลุ่มได้รับสารสกัดหญ้าหนวดแมว 0.5 กรัม/กก.



- กลุ่มได้รับสารสกัดหญ้าหนวดแมว 1 กรัม/กก.



- กลุ่มได้รับสารสกัดหญ้าหนวดแมว 2 กรัม/กก.

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่า สารสกัดหนัญหนวดแมวที่ใช้โดยการป้อนทางปากในสัตว์ทดลองมีพิษน้อย เพราะแม้ป้อนในขนาดมากกว่า 5 กรัม/กิโลกรัม ซึ่งเท่ากับ 20.83 กรัม/กิโลกรัมของใบแห้ง ก็ไม่ทำให้สัตว์ทดลองตาย ส่วนการให้หนัญหนวดแมวโดยการฉีดสารสกัดเข้าช่องท้อง พบว่ามีค่า LD₅₀ อยู่ในช่วง 0.7-0.9 กรัม/กิโลกรัม ซึ่งเท่ากับ 2.9-3.7 กรัม/กิโลกรัม ของใบแห้ง ซึ่งถือว่ามีพิษค่อนข้างต่ำ แต่จากการทดลองของประเทศสเปนโดย Grevenstuk พบว่าเมื่อทดลองฉีดสารสกัดที่ได้จากหนัญหนวดแมวแห้งหนัก 4 กรัม/กิโลกรัม เข้าไปในเส้นเลือดกระต่าย ปรากฏว่ากระต่ายไม่ตาย⁽¹⁾ แต่ในการทดลองนี้เป็นการฉีดสารสกัดหนัญหนวดแมวเข้าช่องท้องหนูขาว และหนูถีบจักร ผลที่ได้จึงแตกต่างกัน สัตว์ทดลองจะตายภายใน 12-48 ชั่วโมง ภายหลังการได้รับสารสกัดโดยจะมีอาการซึม และตายไปอย่างสงบ ไม่มีอาการหอบหรือชัก สาเหตุการตายอาจเนื่องจากสารสกัดที่ฉีดเข้าทางช่องท้องถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้เร็วและมีปริมาณสูง สารสำคัญที่พบในหนัญหนวดแมวคือโปตัสเซียมซึ่งมีประมาณ 0.8-4 กรัม%(2,3) ปริมาณโปตัสเซียมในเลือดที่สูงมากกว่าปกติอาจเป็นสาเหตุให้สัตว์ทดลองตาย เนื่องจากหัวใจหยุดเต้นได้⁽⁶⁾ เพราะโปตัสเซียมในเลือดที่เพิ่มมากขึ้น จะทำให้การบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงจนหยุดเต้นได้ เพราะสามารถไปลด excitability ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ^(6,7) และเมื่อผู้วิจัยนำสารสกัดหนัญหนวดแมว 10% ปริมาณ 0.5 มิลลิลิตรเติมลงในหัวใจห้องบนของหนูขาว ซึ่งแขวนอยู่ใน organ bath ที่มีสารละลาย Krebs บรรจุอยู่ พบว่าการบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจลดลง คล้ายกับเมื่อเติมสารละลายโปตัสเซียมคลอไรด์ 5% ปริมาณ 0.5 มิลลิลิตร ดังนั้น อาจเป็นไปได้ว่าสัตว์ทดลองตาย เนื่องจากพิษของโปตัสเซียมที่มีอยู่ในสารสกัดหนัญหนวดแมว ซึ่ง

ตรงกับคำบอกเล่าของการใช้ยานี้ ในตำราไทยว่า หนัญหนวดแมวเป็นยากดหัวใจเล็กน้อย แพทย์แผนโบราณบางคน จึงใช้เนื้อไม้ของต้นแสลงใจ หรือต้นพระจันทร์ครึ่งซีกปนลงเพื่อกันการกดหัวใจ⁽¹⁾ แต่มีบางรายงานว่ารับประทานใบสดหรือต้มยานี้ให้เข้มข้นมากๆ จะทำให้รู้สึกคลื่นไส้ หัวใจสั่น⁽¹⁾ ซึ่งอาจเกิดจากปริมาณโปตัสเซียมในเลือดที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย จากการได้รับหนัญหนวดแมว จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น เพราะโปตัสเซียม จะไปเปลี่ยนแปลง resting membrane potential จึงทำให้เข้าใกล้ threshold potential มากขึ้น หัวใจจึงเต้นเร็วขึ้นได้⁽⁶⁾

ส่วนความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลัน เมื่อทดลองในหนูขาวพบว่าหนูกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม มีน้ำหนักตัว ค่า SGOT, SGPT ซึ่งเป็นค่าบ่งชี้การทำงานของตับ, ค่า BUN ซึ่งเป็นค่าบ่งชี้การทำงานของไต รวมทั้ง %hematocrit ไม่แตกต่างกัน ซึ่งแสดงว่าสารสกัดหนัญหนวดแมวนี้ ไม่มีผลรบกวนการทำงานของตับ, ไต ปริมาณเม็ดเลือดแดงและการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง เมื่อตัดเขา ตับ, ไต, หัวใจ, ปอด และม้าม ไปตรวจดู histopathology ก็ไม่พบความผิดปกติ แสดงว่าหนูขาว ทนต่อสารสกัดหนัญหนวดแมว ที่ป้อนในขนาดวันละ 0.5, 1 และ 2 กรัม/กิโลกรัม (เท่ากับใบแห้ง 2.08, 4.16 และ 8.32 กรัม/กิโลกรัม) นาน 30 วันได้ดี ส่วนภาวะเลือดคั่งในหลอดเลือดที่พบในปอดเป็นภาวะที่พบได้เสมอในหนูที่ใช้ในการทดลอง ไม่สามารถแปลผลว่าผิดปกติจากการทดลองได้ (8) ส่วน granulomatous lesion ที่พบในปอดของหนูตัวหนึ่ง อาจเป็นผลจากการสำลักอาหารเข้าไปในหลอดลม ผ่านไปสู่ปอดได้⁽⁸⁾ พยาธิสภาพที่สำคัญที่พบในไต คือ calcification ใน renal tubules เป็นภาวะที่ผิดปกติที่อาจก่อให้เกิดก้อนนิ่วในทางเดินปัสสาวะ ส่วนสาเหตุเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับอาหารหรือน้ำดื่ม^(8,9)

สรุป

จากการศึกษาความเป็นพิษ ของสารสกัดหญ้า หนวดแมว ซึ่งสกัดโดยวิธี percolation แล้วทำให้ สารสกัดแห้งโดย lyophilization จนได้สารสกัดแห้ง และเมื่อนำสารสกัดแห้งนี้ไปทดลองพิษเฉียบพลัน ในหนูขาว และหนูถีบจักร พบว่ามีพิษน้อยมาก เมื่อให้โดยการป้อน เพราะแม้ป้อนในขนาด 5 กรัม/ กิโลกรัม ซึ่งเมื่อคำนวณแล้วพบว่าเป็น 400 เท่า ของขนาดที่คนรับประทาน (เท่ากับขนาด 0.08 กรัม/ กิโลกรัม โดยคิดว่าคนหนัก 50 กิโลกรัมรับประทาน หญ้าหนวดแมว 4 กรัม) ไม่พบสัตว์ทดลองตาย สำหรับการทดลองฉีดสารสกัดเข้าหน้าท้องของหนูขาว และหนูถีบจักร พบว่ามีค่า LD₅₀ ประมาณ 0.7-0.9 กรัม/กิโลกรัม ซึ่งเมื่อคำนวณแล้วพบว่าเป็น 45-55 เท่าของขนาดที่คนรับประทาน สาเหตุที่สัตว์ ทดลองตาย อาจเป็นเพราะปริมาณโปรตีนในสาร สกัดที่มีเพิ่มขึ้นมาก ในกระแสเลือดทำให้หัวใจสัตว์ ทดลองหยุดเต้นได้ แต่อย่างไรก็ตาม โดยปกติวิธีการ ใช้หญ้าหนวดแมวในการรักษาก็ไม่ได้ใช้วิธีการฉีด เข้าร่างกายอยู่แล้ว การทดลองนี้ทำเพื่อตรวจสอบว่า ถ้าให้สารสกัดนี้ฉีดเข้าทางช่องท้อง ซึ่งจะทำให้มี การดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่าวิธีการรับประทาน แล้วจะมีผลอย่างไร และจากการทดลองให้สารสกัดนี้ แก่หนูขาววันละ 0.5, 1 และ 2 กรัม/กิโลกรัม (เท่ากับ 62.5, 125 และ 250 เท่าของขนาดที่ใช้ในคน) นาน 30 วัน พบว่าสัตว์ทดลองทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตาม การใช้หญ้าหนวดแมวควรระวังขนาดในการรับประทาน เพราะว่าถ้าใช้มากเกินไป, เข้มข้นเกินไป หรือใช้ ใ้บ่อย จะมีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจผู้ป่วยที่เป็น โรคหัวใจ จึงควรระวังเป็นพิเศษ

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณรัตนา นาคสง่า พนักงานวิทยาศาสตร์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัช- ศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ช่วยดูแลสัตว์ทดลอง

เอกสารอ้างอิง

1. โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง หญ้าหนวดแมว กรุงเทพมหานคร บริษัท เอดิสัน เพรสโปรดักส์ จำกัด 2529
2. วีระสิงห์ เมืองมัน "การใช้สมุนไพรในโรคระบบ บัสสาวะ โรคผิวหนังและโรคหืด" วารสารรามาริบัติ 2526; 15 1:3-35
3. รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล สมุนไพรและยาที่ควรรู้ กรุงเทพมหานคร สำนักพิมพ์ อาร์ ดี พี, 2532
4. Thomson WR and Weil C S: On the construction of tables for moving average interpolation Biometric. 1952; 8: 51-54.
5. Weil C S. Tables for convenient calculation of median effective dose (LD₅₀ or ED₅₀) and instructions in their uses. Biometrics 1952;8:249-263.
6. Cotchin E, Roe FJC. Pathology of Laboratory Rats and Mice. Oxford. Blackwell Scientific Publication. 1967.
7. Bartosek I et al. Animal in Toxicological Research. New York. Reven Press 1982.
8. Miller. MJ Pathophysiology Principle of Disease. Philadelphia: W.B. Saunder 1983: 101-118.
9. Selkert EE. Physiology. 5th ed. Boston. Little Brown, 1984:320-21.

การใช้โปรแกรมภาษาเบสิก ช่วยตัดเกรดวิชาเภสัชวิทยา

นิสามณี สัตยาบัน

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Basic Programming for Learning Evaluation in Pharmacology Course

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine,
Bangkok, Thailand.

Learning evaluation in pharmacology courses for medical cadets and nurse cadets contains accumulative score of many tests, and the criteria for grading include both statistical analysis (measurement) and subjective analysis (judgement) with minimum passing level (MPL) set by the department. Thus computer programme like Lotus 1-2-3 could not serve this purpose. As Lotus 1-2-3 is not able to demonstrate sorting score-which is the basis for giving judgement. However, programme in BASIC language, called EXAM.BAS, was developed in order to solve such problem. By this programme mean, standard deviation (S.D.) and score sorting with letter grade can be calculated, using 0.9 S.D. interval for each graded range. EXAM.BAS can be used by anyone with or without knowledge in BASIC language. Consequently, it is also useful in learning evaluation for other subjects as well. such subject must have the following characteristics: full score of each test = 100 %, number of students ≤ 70 , and number of tests ≤ 10 .

ปัจจุบันวิทยาการด้านคอมพิวเตอร์ในเมืองไทยก้าวหน้าไปรวดเร็วมาก ทำให้ทุกวงการหันมาใช้ไมโครคอมพิวเตอร์ เพื่อแบ่งเบาภารกิจในลักษณะต่าง ๆ กันไป รวมทั้งงานทางเภสัชวิทยาดังนี้ โดยงานด้านเภสัชวิทยาจะมีกิจกรรมหมวดใหญ่ ๆ ที่สามารถนำคอมพิวเตอร์มาประยุกต์ใช้ได้ 3 ลักษณะคือ การวิจัยและพัฒนา การให้บริการเบ็ดเตล็ดทางธุรการ และการเรียนการสอน

สำหรับงานการเรียนการสอนนั้น มีตั้งแต่ การทำตำราหรือเอกสารประกอบการสอน การจัดทำคลัง

ข้อสอบ การใช้คอมพิวเตอร์ช่วยสอน (CAI) และการเก็บคะแนนตัดเกรด⁽¹⁾ งานทั้งหมดนี้อาจใช้โปรแกรมสำเร็จที่มีใช้กันอยู่อย่างแพร่หลายช่วยได้ด้วยอย่างเช่น word processor ต่าง ๆ (ได้แก่ CU WRITER WORD RAJ/ITHI เป็นต้น) DBase III plus และ LOTUS 1-2-3 หรือในกรณีที่ใช้โปรแกรมเหล่านี้ไม่สะดวก อาจเขียนโปรแกรมขึ้นใหม่ เพื่อให้สอดคล้องกับความต้องการเฉพาะเรื่องก็ได้ ดังเช่นในเรื่องของการคิดคะแนนและตัดเกรด วิชาเภสัชวิทยาของนักเรียนแพทย์ทหาร วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

และ นักเรียนพยาบาลวิทยาลัยพยาบาลกองทัพบก ซึ่งมีการสอบเก็บคะแนนหลายครั้งในแต่ละวิชา ประกอบกับภาควิชาเองมีนโยบายในการตั้งเกณฑ์ผ่านต่ำสุด (MPL) รายวิชาไว้ด้วย จึงทำให้การตัดเกรดขั้นสุดท้ายต้องอาศัยดุลยพินิจทั้งจากอาจารย์ผู้สอน และการคำนวณทางสถิติร่วมกัน ดังนั้นจำเป็นต้องอาศัยผลการตัดเกรดซึ่งเรียงลำดับคะแนน จากสูงสุดถึงต่ำสุด เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาปรับเกรดให้สะดวกและรวดเร็วขึ้น โดยอาศัยการอิงกลุ่มและอิงเกณฑ์ ตามวัตถุประสงค์ของภาควิชา

จากความต้องการดังกล่าว ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้าจึงได้ทดลองสร้างโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ที่เขียนด้วยภาษาเบสิก (BASIC)เบื้องต้น⁽²⁾ ขึ้นใช้กับงานนี้ เหตุที่เลือกใช้ภาษาเบสิกก็เพราะเป็นภาษาที่เขียนง่าย กฎเกณฑ์น้อย และแก้ไขดัดแปลงได้ง่าย⁽³⁾ ทำให้สะดวกกับผู้เขียนที่ไม่ต้องเสียเวลา และกำลังสมองมากเกินไปความสามารถในการคิดสร้างโปรแกรม เพราะมีภารกิจของภาควิชาที่จะต้องปฏิบัติอีกมาก จึงไม่มีเวลาเพียงพอที่จะสร้างโปรแกรมใหญ่ๆ ซึ่งมีขอบเขตการใช้งานกว้างขวางมากกว่าได้

วัสดุและวิธีการ

วัสดุ

1. แผ่นบันทึกข้อมูล (floppy diskette) ขนาด 5 1/4 นิ้ว x 5 1/4 นิ้ว ชนิด double sided, double density, 48 tracks, soft sectored จำนวน 1 แผ่น
2. เครื่องไมโครคอมพิวเตอร์ ชนิด 16 บิต เลียนแบบ IBM 1 เครื่อง
3. เครื่องพิมพ์พร้อมกระดาษพิมพ์
4. โปรแกรม BASICA.EXE BASICA.COM สำหรับใช้สร้างโปรแกรมตัดเกรด
5. โปรแกรมตัดเกรด ชื่อ EXAM.BAS

วิธีการใช้ EXAM.BAS

ขั้นตอนในการบันทึกคะแนน มีดังนี้

1. boost เครื่องจนปรากฏคำว่า A)บนจอภาพ จากนั้นพิมพ์คำว่า BASICA แล้วกดปุ่ม ENTER

A>BASICA ENTER

2. รอจนปรากฏ คำว่า O.K. บนจอภาพ แล้วจึงกดปุ่ม F3 จะปรากฏ คำว่า LOAD" จากนั้นให้พิมพ์คำว่า EXAM ตามหลัง แล้วกดปุ่ม ENTER ดังนี้

LOAD" EXAM ENTER

3. รอจนปรากฏคำว่า O.K. บนจอภาพอีกครั้ง แล้วจึงเริ่มพิมพ์เลขที่บรรทัด เริ่มตั้งแต่เลขที่ 251 เรียงลำดับไปเรื่อยๆ จนถึงเลขที่ 280 อันเป็นบรรทัดสุดท้ายซึ่งจะใช้ป้อนคะแนนดิบได้ โดยต้องพิมพ์คำว่า DATA ตามหลังเลขที่บรรทัดทุกครั้ง จากนั้นจึงพิมพ์คะแนนดิบ ที่ต้องการเก็บ ตามลงไป เรียงลำดับคะแนนตามเลขที่จากคนแรก ถึงคนสุดท้าย สำหรับการสอบแต่ละครั้ง พร้อมทั้งแยกคะแนนของแต่ละคน ออกจากกันด้วยเครื่องหมาย , ดังตัวอย่างต่อไปนี้

```
251 DATA 64.17, 75.42, 75, 71.25, 69.17.....
      (ต่อไปเรื่อย ๆ จนหมดบรรทัดแล้วขึ้นเลขที่
      บรรทัดใหม่)
252 DATA 75.42, 67.08, 72.5, 82.5.....
      | (เรียงลำดับบรรทัดไปจนหมดคะแนน หรือ
      |   จนถึงบรรทัดที่ 280 แล้วแต่กรณี)
      |
      |
280 DATA 60.42, 54.17, 60.83.....
```

สำหรับคะแนนสุดท้ายของแต่ละบรรทัด ไม่ต้องใส่เครื่องหมาย , (ดูรูปที่ 1 ประกอบ)

251	DATA	64.17,75.42,75.00,71.25,69.17,77.5,77.5,76.25,81.67,60.83,79.17
252	DATA	75.42,67.08,72.5,82.5,74.17,62.5,68.33,80.0,73.33,84.17,82.08
253	DATA	60.83,70.83,70.83,74.17,83.33,68.33,63.33,86.67,75.0,78.75,55.0
254	DATA	85.83,78.33,84.58,72.50,80.42,91.25,78.33,94.58,86.67,75.42,87.50
255	DATA	80.42,72.50,70.42,80.42,90.00,82.08,86.25,90.83,82.92,92.08,76.67
279	DATA	82.92,75.83,85.78,33,60.83,76.67,77.5,92.5,66.67,76.67,71.67

รูปที่ 1 ตัวอย่างในการบันทึกคะแนน

4. กด F4 จะปรากฏคำว่า "SAVE" บนจอภาพ จากนั้นให้พิมพ์ชื่อไฟล์เก็บคะแนนที่สร้างใหม่นี้ตามต้องการ ในที่นี้ให้ใช้ชื่อว่า EXAM8 (ซึ่งหมายถึงคะแนนเก็บสำหรับการสอบย่อย 8 ครั้ง) แล้วกดปุ่ม ENTER ดังนี้

SAVE" EXAM8 ENTER

สำหรับขั้นตอนแสดงผล การหาคะแนนเฉลี่ย และตัดเกรดของการสอบ 8 ครั้ง มีดังนี้

1. เปิดเครื่องพิมพ์ (printer) และกดปุ่ม F2 จะปรากฏคำว่า RUN ซึ่งเป็นการสั่งให้โปรแกรมทำงานได้ ตามต้องการ

2. จากนั้น จะปรากฏคำถามบนจอภาพว่า ENTER NUMBERS OF TESTS ? ให้พิมพ์หมายเลข 8 แล้วกดปุ่ม ENTER

3. ต่อมา จะปรากฏคำถามบนจอภาพว่า ENTER NUMBERS OF STUDENTS ? ให้พิมพ์เลข 33 แล้วกดปุ่ม ENTER (ในที่นี้ใช้คะแนนของนักเรียนทั้งชั้นจำนวน 33 คน)

4. ต่อไป จะมีคำสั่งให้เลือก 3 หัวข้อ โดยจะปรากฏข้อความบนจอภาพดังรูปที่ 2

ถ้าต้องการแสดงผลตามแบบในข้อใด ก็ให้ใส่หมายเลขที่ต้องการตามหลังเครื่องหมาย ? จากนั้นรอสักครู่ เครื่องจะพิมพ์ผลลัพธ์ออกจากเครื่องพิมพ์ได้ตามต้องการ

ENTER NUMBERS OF TESTS ? 8

ENTER NUMBERS OF STUDENTS ? 33

PLEASE SELECT YOUR CHOICE AS FOLLOW

1. CALCULATE MEAN AND S.D. ONLY

2. CALCULATE MEAN, S.D. AND SORT TOTAL SCORE WITH GRADES

3. SORT TOTAL SCORE WITH GRADES ONLY

YOUR CHOICE 1, 2 OR 3?

รูปที่ 2 ขั้นตอนแสดงผลการหาคะแนนเฉลี่ยและตัดเกรด บนจอภาพจะมีคำสั่งให้เลือก 3 หัวข้อ

PHARMACOLOGY EXAM

NO	SCORE								AVERAGE
	1	2	3	4	5	6	7	8	
1.	64.17	85.83	68.33	66.67	70.42	56.67	58.33	61.67	66.51
2.	75.42	78.33	62.50	65.83	80.42	67.92	70.00	75.00	71.93
3.	75.00	84.58	74.17	75.00	78.33	74.17	41.25	75.00	72.19
4.	71.25	72.50	75.00	65.00	64.58	70.83	62.50	53.33	66.87
5.	69.17	80.42	70.83	63.33	65.83	67.50	54.58	61.67	66.67
6.	77.50	91.25	74.17	73.33	79.17	86.67	72.50	75.00	78.70
7.	77.50	78.33	69.17	56.67	56.25	57.08	32.92	68.33	62.03
8.	76.25	94.58	88.33	67.50	75.00	91.25	97.08	83.33	84.17
9.	81.67	86.67	90.42	77.50	87.92	88.33	72.08	75.00	82.45
10.	60.83	75.42	68.75	55.83	58.33	72.50	46.67	65.00	62.92
11.	79.17	87.50	88.33	73.33	78.33	74.17	84.17	78.33	80.42
12.	75.42	80.42	85.83	70.00	79.58	87.92	74.58	83.33	79.64
13.	67.08	72.50	71.67	40.00	51.67	50.00	65.83	45.00	57.97
14.	72.50	70.42	50.00	40.00	60.42	65.83	54.58	58.33	59.01
15.	82.50	80.42	73.33	72.50	84.16	81.67	66.25	75.00	76.98
16.	74.17	90.00	73.33	70.00	78.75	65.00	53.33	68.33	71.61
17.	62.50	82.08	65.83	48.33	60.83	65.42	43.75	66.67	61.93
18.	68.33	86.25	80.00	70.00	73.33	79.17	62.92	68.33	73.54
19.	80.00	90.83	91.67	70.83	78.75	86.67	77.92	85.00	82.71
20.	73.33	82.92	70.00	59.17	71.25	70.83	53.33	66.67	68.44
21.	84.17	92.08	78.33	74.17	81.67	77.92	60.42	68.33	77.14
22.	82.08	76.67	74.17	44.17	66.25	61.67	73.33	73.33	68.96
23.	60.83	87.08	70.00	56.67	63.33	67.50	41.67	51.67	62.34
24.	70.83	84.58	49.17	57.50	59.58	64.58	39.17	48.33	59.22
25.	70.83	73.33	59.58	45.83	41.25	52.92	39.17	43.33	53.28
26.	74.17	75.42	72.50	62.50	70.83	73.75	49.17	65.00	67.92
27.	83.33	83.33	68.33	44.17	74.17	60.00	58.33	66.67	67.29
28.	68.33	82.08	65.00	38.33	73.33	71.67	50.42	53.33	62.81
29.	63.33	72.50	68.75	70.83	73.33	75.42	40.00	66.67	66.35
30.	86.67	91.25	96.25	83.33	87.92	90.42	81.67	83.33	87.60
31.	75.00	73.33	78.33	65.83	71.67	74.17	50.83	65.00	69.27
32.	78.75	86.67	75.00	76.67	75.42	79.58	74.17	75.00	77.66
33.	55.00	69.17	51.67	62.50	46.67	61.67	48.33	61.67	57.09
AV.	73.24	81.78	72.69	62.52	70.26	71.84	59.13	66.97	
SD.	7.64	7.05	11.21	12.20	11.30	10.95	15.33	10.98	

Total score mean = 69.81

Total score SD. = 8.78

รูปที่ 3 แสดงค่า $\bar{X}$ และ S.D. ของการสอบแต่ละครั้ง และค่า $\bar{X}$ และ S.D. รวมของการสอบ 8 ครั้ง พร้อมคะแนนเฉลี่ยเป็น % ของนักเรียนแพทย์ ทหารแต่ละนายเมื่อการสอบ 8 ครั้งสิ้นสุดลง

ผลลัพธ์

1. ถ้าเลือกหมายเลข 1 หมายความว่า เราต้องการให้เครื่องคอมพิวเตอร์ หาคะแนน เฉลี่ยรวมของนักเรียน

ทุกคน รวมทั้งหาค่าเฉลี่ย ($\bar{X}$) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (S.D.)ของการสอบแต่ละครั้ง รวมถึงของข้อมูลรวมด้วย โดยจะปรากฏผลลัพธ์ทางเครื่องพิมพ์ ดังรูปที่ 3

PHARMACOLOGY EXAM

SORTING SCORE			
	NO.	SCORE	GRADE
1	30	87.60	A
2	8	84.17	A
3	19	82.71	A
4	9	82.45	A
5	11	80.42	A
6	12	79.64	A
7	6	78.70	A
8	32	77.66	B+
9	21	77.14	B+
10	15	76.98	B+
11	18	73.54	B+
12	3	72.19	B
13	2	71.93	B
14	16	71.61	B
15	31	69.27	B
16	22	68.96	B
17	20	68.44	C+
18	26	67.92	C+
19	27	67.29	C+
20	4	66.87	C+
21	5	66.67	C+
22	1	66.51	C+
23	29	66.35	C+
24	10	62.92	C
25	28	62.81	C
26	23	62.34	C
27	7	62.03	C
28	17	61.93	C
29	24	59.22	D+
30	14	59.01	D+
31	13	57.97	D+
32	33	57.09	D+
33	25	53.28	D

A => 77.70	B => 68.93
B+ => 73.32	C => 60.15
C+ => 64.54	D => 51.38
D+ => 55.77	

รูปที่ 4 แสดงการเรียงลำดับคะแนนสูงสุดถึงต่ำสุดของ นักเรียนแพทย์ทหารในชั้นปีโดยนักเรียนแพทย์ทหาร เลขที่ 30 ได้คะแนนเฉลี่ยสูงสุด และ นักเรียนแพทย์ทหารเลขที่ 25 ได้คะแนนเฉลี่ยต่ำสุด

2. ถ้าเลือกหมายเลข 3 หมายความว่า เราต้องการให้เครื่องนำคะแนนเฉลี่ยรวมของนักเรียนทุกคนมาเรียงลำดับตามคะแนนจากมากไปหาน้อย พร้อมกับแจ้งเกรดกำกับไว้ท้ายบรรทัดด้วย โดยจะปรากฏผลลัพธ์ทางเครื่องพิมพ์ดังรูปที่ 4

คอลัมน์แรก ตัวเลขที่แสดงจะหมายถึงการเรียงลำดับคะแนนสอบจากคนที่ได้คะแนนสูงสุด = ลำดับที่ 1 จนถึงคนที่ได้คะแนนต่ำสุด = ลำดับที่ 33
คอลัมน์ที่ 2 ตัวเลขที่แสดงจะหมายถึง เลขที่ประจำตัวของนักเรียนแต่ละคน

คอลัมน์ที่ 3 ตัวเลขที่แสดงจะหมายถึง คะแนนเฉลี่ยรวมของนักเรียนแต่ละคน

คอลัมน์ที่ 4 ตัวอักษรที่แสดงจะหมายถึง เกรดที่นักเรียนได้รับ

และในตอนท้ายของข้อมูล จะมีการแสดงคะแนนต่ำสุดของแต่ละเกรดที่คำนวณได้จากสูตรทางสถิติ โดยใช้ 0.9 S.D. เป็นตัวคำนวณช่วงกว้างของคะแนนของแต่ละเกรด

3. ถ้าเลือกหมายเลข 2 หมายความว่าเราต้องการให้เครื่องพิมพ์แสดงข้อมูลจากทั้งของข้อ 1 และ ข้อ 2 รวมกัน โดยพิมพ์ต่อเนื่องกันไป

เมื่อได้ผลลัพธ์เป็นที่พอใจแล้ว สามารถปิดเครื่องได้เลย โดยที่ข้อมูลที่บันทึกไว้ยังคงเก็บอยู่ในไฟล์ชื่อเดิม ซึ่งสามารถเรียกใช้หรือเพิ่มเติมข้อมูลของการสอบครั้งต่อไปได้ทุกเวลา ทำได้โดยการปฏิบัติตามขั้นตอนในวิธีการใช้ตั้งแต่ 1 ถึง 4 ใหม่

บทสรุปและวิจารณ์

การสร้างโปรแกรมภาษาเบสิกเพื่อช่วยในการประเมินผลและตัดเกรดในครั้งนี้ นับว่ามีประโยชน์ต่อภาควิชามาก เพราะเป็นการประหยัดเวลากว่าเดิมที่ต้องมานั่งคำนวณโดยใช้เครื่องคิดเลขและต้องมีการตรวจทานซ้ำหลายครั้งเพื่อกันความผิดพลาด ทั้งยังทำให้ผู้สอนรู้ว่านักเรียนคนใดคะแนนในระหว่างการเรียนรู้เป็นอย่างไร จัดอยู่ในอันดับที่เท่าไรในชั้น เป็นการช่วยให้อาจารย์สามารถติดตามกระตุนนักเรียนให้เข้าใจสัในบทเรียนได้มากขึ้น เพื่อจะได้มีโอกาสแก้ตัวในการสอบครั้งต่อไปได้เป็นระยะๆ ทั้งนี้เพราะสามารถเก็บข้อมูลการสอบย่อยแต่ละครั้งตลอดทั้งปี หรือภาคการศึกษารวมไว้ในไฟล์เดียวกัน โดยทุกครั้งที่มีการบันทึกข้อมูลการสอบครั้งใหม่ เพิ่มเติมเข้าไปในไฟล์เดิมเครื่องก็จะทำการรวมคะแนน หาค่าเฉลี่ยค่า S.D. ของการสอบแต่ละครั้ง และของคะแนนเฉลี่ยรวมของการสอบทั้งหมด ตลอดจนการจัดลำดับ

คะแนนเฉลี่ยของนักเรียน พร้อมเกรดที่ได้รับในทุกครั้งที่การสอบสิ้นสุดลง แสดงเป็นผลลัพธ์ออกมาให้ทราบได้เมื่อสั่งทุกครั้งไป

ขีดความสามารถของโปรแกรมนี้ สามารถเก็บคะแนนนักเรียนได้ถึง 70 คน สำหรับการสอบไม่มากกว่า 10 ครั้ง โดยคะแนนสะสมที่เก็บในแต่ละครั้งจะต้องมีคะแนนเต็มเท่ากันทุกครั้งไป ซึ่งในโปรแกรมตัวอย่างนี้กำหนดให้ทุกครั้งมีคะแนนเต็ม 100 คะแนนเท่ากันหมด แต่กรณีที่มีการสอบย่อยมากกว่า 10 ครั้ง การใช้โปรแกรมนี้จะไม่สะดวกเพราะเมื่อสั่งให้เครื่องพิมพ์ออกทางเครื่องพิมพ์จะไม่ได้ผลลัพธ์ของนักเรียนแต่ละคนเรียงอยู่ในบรรทัดเดียวกัน (คือข้อมูลของแต่ละคนจะเกิน 1 บรรทัด) ทำให้เกิดความลำบากในการอ่าน ส่วนกรณีที่นักเรียนมากกว่า 70 คน ก็สามารถแก้ไขคำสั่งในการเก็บข้อมูลในตัวโปรแกรมได้ ถ้าผู้มีความรู้ภาษาเบสิกอยู่บ้าง

โปรแกรมในลักษณะเช่นนี้อาจจะมีบางท่านรู้สึกคุ้นเคยมาก่อนจากการใช้โปรแกรม Lotus 1-2-3 แต่เมื่อเปรียบเทียบการใช้โปรแกรม Lotus 1-2-3 กับโปรแกรม EXAM.BAS นี้แล้ว จะเห็นว่าแต่ละโปรแกรมมีข้อดีข้อเสียต่างกันคือ โปรแกรม Lotus 1-2-3 สะดวกกว่าในแง่ที่ไม่ต้องเขียนโปรแกรมขึ้นมาใหม่ และสามารถใช้ได้ทั้งภาษาไทยและอังกฤษ โดยอาจพิมพ์ชื่อนักเรียนเป็นภาษาไทยไว้ในข้อมูลได้ด้วย แต่ก็มีข้อเสียคือไม่สามารถจัดลำดับคะแนนจากสูงไปต่ำหรือต่ำไปสูงได้ ในขณะที่โปรแกรม EXAM.BAS นี้ไม่สามารถพิมพ์เป็นภาษาไทย รวมทั้งชื่อนักเรียนลงในข้อมูลได้ ซึ่งถ้าต้องการจริงๆ ก็อาจเขียนโปรแกรมเพิ่มเติมลงในโปรแกรมเดิมได้ แต่ผู้เขียนเห็นว่าไม่มีความจำเป็น เพราะต้องเสียเวลาเขียนเพิ่มขึ้นและโปรแกรมจะมีความยาวมากขึ้น แต่ประโยชน์การใช้งานเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ทั้งยังไม่สะดวกที่จะพิมพ์ชื่อนักเรียนออกมาด้วย ในกรณีที่มีการสอบย่อยมาก 8-10 ครั้ง เพราะจะทำให้คะแนนและชื่อนักเรียนไม่สามารถพิมพ์เบียดอยู่ภายในบรรทัดเดียวกันได้

แต่มีข้อดีคือสามารถเรียงลำดับคะแนนนักเรียนได้ ทำให้สะดวกในการพิจารณาปรับเกรดขึ้นหรือลงตามแต่กรณี ส่วนการใช้ภาษาไทยในโปรแกรมก็อาจทำได้ โดยเพิ่ม THAI.COM ลงในแผ่น diskette และเรียกใช้ก่อนเข้าไปใน BASICA แต่โปรแกรมที่ผู้เขียนคิดขึ้นมานี้มีปัญหาเกี่ยวกับการใช้ THAI.COM ของ personal computer (PC) แต่ละเครื่องซึ่งไม่เหมือนกัน ทำให้ใช้ได้กับบางเครื่องเท่านั้น ดังนั้นเพื่อความสะดวกจึงเขียนโปรแกรมเป็นภาษาอังกฤษทั้งหมด เพื่อให้สะดวกในการใช้กับเครื่อง PC ทุกเครื่อง (1-5)

ดังนั้น โปรแกรมช่วยตัดเกรด EXAM.BAS ที่ได้ทดลองเขียนขึ้นใช้ในภาควิชาเภสัชวิทยาจึงสามารถนำไปดัดแปลงใช้กับการตัดเกรดวิชาอื่นได้เช่นกัน ถ้าผู้ใช้มีความรู้ภาษาเบสิกอยู่บ้าง และสำหรับผู้ที่ไม่มีความรู้ทางคอมพิวเตอร์ก็อาจนำไปใช้ได้เช่นกัน หากการคิดคะแนนของวิชานั้นๆ มีหลักเกณฑ์เช่นเดียวกับของภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

อย่างไรก็ตาม ผู้เขียนตระหนักดีว่า โปรแกรมนี้คงจะต้องมีการพัฒนาปรับปรุงเพื่อให้ใช้งาน ได้สะดวกขึ้นกว่า ที่เป็นอยู่ โดยการใช้คำสั่งที่ย่งยาก ซับซ้อนยิ่งขึ้น ซึ่งผู้เขียนเองคงจะต้องหาเวลาศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. นิลามาณี สัตยาบัน. คอมพิวเตอร์กับเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ 9, 1987.
2. อุงเงิน ไชยพิพัฒน์, วิจิต ปุณสวัสดิ์. ภาษาเบสิก เบื้องต้น โดยใช้เครื่อง IBM PC. กรุงเทพฯ : ยูไนเต็ทบุ๊คส์, 2528.
3. Bosworth B, Nagel HL. Programming in BASIC for business. 2nd ed. Chicago : Science Research Associates, 1981.
4. เอกสารประกอบการสอน การเขียนโปรแกรมเบสิก. กรุงเทพฯ : ศูนย์คอมพิวเตอร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2529.
5. เฮาเวิร์ด เบเรนบอน. รวมโปรแกรมสำหรับแอปเปิ้ล เล่ม 2. กรุงเทพฯ : ซีเอ็ดยูเคชั่น, 2527.

ด้วยอภินันทนาการ

จาก

บริษัท ที. เอ็น. พี. เซลท์แคร์ จำกัด

ผู้แทนจำหน่าย

ทิฟฟี่ แอ่งสีเขียว

กำหนดการประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ณ ห้องประชุมสดศรี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

พฤษภาคม ที่ 2 พฤษภาคม 2534

- 08.30-09.00 น. ลงทะเบียน
- 09.00-09.15 น. พิธีเปิด
 ประธาน : รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
 เลขานุการ : พ.ท.ชัยณรงค์ เชิดชู
- 09.15-10.00 น. การบรรยายพิเศษเรื่อง "ยากระตุ้นประสาท : ปัญหาวิกฤติต่อสังคม"
 โดย ภก.วิโรจน์ สุ่มใหญ่
- 10.00-10.15 น. น้ำชา
- 10.15-12.00 น. การอภิปรายหมู่เรื่อง "เภสัชวิทยาและพิษวิทยาของยากระตุ้นประสาท"
 ผู้ดำเนินการอภิปราย : พ.อ.บพิตร กลางกัลยา
 ผู้ร่วมอภิปราย : ผศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
 ดร.นพ.ปัญญา คุณวัณณ์
 ผศ.ดร.มุกดา จิตต์เจริญธรรม
- 12.00-12.30 น. ประชุมธุรการ
- 12.30-13.30 น. อาหารกลางวัน
 ประธาน : ผศ.ภญ.สดใส อัศววิไล
 เลขานุการ : ภญ.พรพิมล กิจสนาโยธิน
- 13.30-15.00 น. การบรรยายหมู่เรื่อง "Calcium Antagonists"
 ผู้ดำเนินการบรรยาย : รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
 ผู้ร่วมบรรยาย : ศ.พญ.สมพูนท์ อ่องจรีด
 รศ.ดร.ประกร จูทะพงษ์
 รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
 รศ.พญ.ลดาวลัย สุวรรณกิตติ
 ผศ.สุรัชย์ อัญเชิญ
- 15.00-15.15 น. น้ำชา
- 15.15-16.00 น. การบรรยายหมู่เรื่อง "Calcium Antagonists" (ต่อ)
- 16.00-16.30 น. อภิปราย-ซักถาม

ศุกร์ ที่ 3 พฤษภาคม 2534

ประธาน : ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

เลขานุการ : พ.ต.หญิงนิสสามณี สัตยาบัน

การบรรยายหมู่เรื่อง "Antimalarials! New Drugs?
New Strategies?"

โดย Professor Chev Kidson และคณะ

09.00-09.30 น. Drug & immune system : the game that parasite plays

09.30 10.00 น. Pharmacokinetic studies of antimalarials

10.00 10.30 น. Status of malarial vaccine development

10.30 10.45 น. น้ำชา

10.45 11.15 น. Basic researches on malaria in Thailand

11.15 11.45 น. Clinical trials of antimalarials

11.45 12.30 น. อภิปราย ชักถาม

12.30 13.30 น. อาหารกลางวัน

ประธาน : พ.อ.ทัศนัย สุริยจันทร์

เลขานุการ : พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช

13.30 14.45 น. การเสนอผลงานทางวิชาการ

14.45 15.00 น. น้ำชา

15.00 16.00 น. การอภิปรายหมู่เรื่อง "สมาคมเภสัชวิทยาในแนวคิดของท่าน"

ผู้ดำเนินการอภิปราย : รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ผู้ร่วมอภิปราย : รศ.นพ.เกรียงไกร เจนพานิชย์

ดร.มณี สรรพานิช

รศ.ภญ.โสภิต ธรรมอารี

ดร.นพ.วิทยา ดันสุวรรณนนท์

16.00 16.30 น. อภิปราย ชักถาม

ปิดประชุม

คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โดย รศ.ภญ.อุษณา หงษ์สวัสดิ์รัตน์ ประธานคณะกรรมการจัดการประชุมฯ

วันที่ 2 พฤษภาคม 2534 เวลา 09.00 น.

ณ ห้องประชุมสตศศรี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

กราบเรียน ท่านผู้อำนวยการกองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ดิฉันและคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย คณะกรรมการจัดการประชุมฯ วิทยาการ และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน รู้สึกเป็นเกียรติอย่างยิ่ง ที่ท่านได้กรุณาสละเวลาอันมีค่า มาเป็นประธานในพิธีเปิด การประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งจัดร่วมกับภาควิชาชีพ เภสัช วิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในวันนี้

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ก่อตั้งขึ้นจากความร่วมมือ ร่วมใจ ของนักเภสัชวิทยาจากสถาบัน ต่าง ๆ ในรูปของชมรมเภสัชวิทยา เมื่อวันที่ 19 ธันวาคม 2520 ต่อมาชมรมฯ ได้รับการจดทะเบียนเป็นสมาคมฯ เมื่อวันที่ 2 เมษายน 2525 ปัจจุบันมีสมาชิกรวมทั้งสิ้น 192 คน วัตถุประสงค์ของสมาคมฯ พอสรุปได้ดังนี้

1. เป็นศูนย์กลางการติดต่อระหว่างสมาชิกของสมาคมฯ หรือระหว่างชมรม หรือสมาคมทางวิชาการ อื่น ๆ ทั้งในและต่างประเทศ
2. เพื่อเผยแพร่ความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการ และสนับสนุนกิจกรรมต่าง ๆ อันจะเป็นประโยชน์ ต่อสมาชิก และสังคมโดยรวม
3. เพื่อแลกเปลี่ยนความรู้ ความคิดเห็น ระหว่างสมาชิกและช่วยเหลือซึ่งกันและกัน
4. กิจกรรมของสมาคมฯ ไม่เกี่ยวข้องกับการเมือง

เพื่อบรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าว สมาคมฯ ได้จัดกิจกรรมต่าง ๆ เช่น การประชุมวิชาการ การออกวารสาร จุลสาร การสนับสนุนให้สมาชิกเดินทางไปประชุมวิชาการ ณ ต่างประเทศ เป็นต้น สำหรับกิจกรรมทางวิชาการ ที่สมาคมฯ ได้จัดขึ้นในรอบปีที่ผ่านมา มีเช่น การประชุมฟื้นฟูวิชาการ เรื่อง Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors เมื่อวันที่ 14 มีนาคม 2534 ณ ห้องประชุมแห่งนี้ มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 150 คน การออกวารสาร เภสัชวิทยา ซึ่งเป็นสิ่งพิมพ์ทางวิชาการของสมาคมฯ จำนวน 2 เล่ม และโครงการจัดทำตำราเภสัชวิทยา เป็นต้น

สำหรับการประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งนี้ ประกอบด้วย การประชุมวิชาการและการประชุมธุรการ การประชุมวิชาการ ประกอบด้วย การบรรยายพิเศษ การบรรยายหมู่ การอภิปรายหมู่ และการเสนอผลงานทาง วิชาการ นอกจากเนื้อหาสาระทางเภสัชวิทยาแล้วคณะกรรมการจัดประชุมฯ ยังเปิดโอกาสให้สมาชิกฯ และผู้สนใจ ได้แสดงความคิดเห็นเกี่ยวกับแนวทางในการปรับปรุงการดำเนินงานของสมาคมฯ ให้เป็นประโยชน์ต่อมวลสมาชิก และส่วนรวมมากที่สุด อีกด้วย

ในการจัดประชุมครั้งนี้ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้รับความร่วมมืออย่างดียิ่งจากคณาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ท่านที่ปรึกษาและคณะกรรมการจัดการ ประชุมทุกท่าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งท่านผู้อำนวยการวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ที่ได้รับกรุณาเชื้อเชิญ ให้ใช้สถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ นอกจากนี้สมาคมฯ ยังได้รับความอนุเคราะห์จากสถาบันและหน่วย งานต่าง ๆ ในการอนุญาตให้ข้าราชการในสังกัดเป็นวิทยากร หรือเข้าร่วมในการประชุม รวมทั้งภาคเอกชนที่ให การสนับสนุนการจัดประชุมดังกล่าวในนามของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ดิฉันขอขอบพระคุณทุกท่าน ที่มีส่วนช่วยให้การประชุมครั้งนี้ สำเร็จตามวัตถุประสงค์ที่กำหนดไว้

บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว ดิฉันใคร่ขอเรียนเชิญท่านผู้อำนวยการกองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ได้โปรดกล่าวคำปราศรัย และเปิดประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย เพื่อเป็นเกียรติ และเป็นแนวทางแก่ผู้เข้าร่วมประชุมต่อไป ขอขอบคุณ

(ร่าง)

คำปฐกษัตถ์ของ ผู้อำนวยการ กองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
เนื่องในพิธีเปิดการประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13 ของสมาคมเภสัชแห่งประเทศไทย
วันที่ 2 พฤษภาคม 2534 เวลา 9.00 น.

ณ ห้องประชุมสตศธี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ท่านประธานคณะกรรมการจัดการประชุมฯ ท่านนายกและสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ท่านวิทยากรและท่านผู้มีเกียรติทั้งหลาย

ผมรู้สึกเป็นเกียรติอย่างยิ่ง ที่ได้รับเชิญให้มาเป็นประธาน ในพิธีเปิดการประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ท่ามกลางนักเภสัชวิทยาและนักวิชาการสาขาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งท่านผู้มีเกียรติทั้งหลาย ที่มาชุมนุม ณ ที่นี้ ผมมีความยินดีที่สมาคมฯ ได้จัดให้มีกิจกรรมทางวิชาการที่เป็นประโยชน์ต่อมวลสมาชิก และต่อส่วนรวมในครั้งนี้

เป็นที่ทราบกันดีว่า ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ที่มีความจำเป็นต่อการดำรงชีพของมนุษย์ วิชาความรู้และเทคโนโลยีที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนายา ได้เจริญรุดหน้าอย่างรวดเร็ว ดังจะเห็นได้จากการที่มียาชนิดใหม่ ๆ ออกสู่ท้องตลาดอยู่เสมอ จำเป็นที่ผู้เกี่ยวข้องจะต้องติดตามความก้าวหน้าอย่างใกล้ชิด เพื่อให้การใช้ยาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และประหยัด นอกจากนี้การใช้ยาในทางที่ผิด หรือการใช้อย่างไม่ถูกวิธี เช่น ปัญหาการใช้ยากระตุ้นประสาท ก็เป็นปัญหาทางสาธารณสุข ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะเศรษฐกิจและสังคม ที่สำคัญปัญหาหนึ่งของประเทศผมรู้สึกยินดีที่สมาคมฯ ตระหนักถึงความสำคัญของปัญหานี้ จึงจัดให้มีการบรรยายของอภิปรายในเรื่องดังกล่าว นอกเหนือจากการให้ความรู้เกี่ยวกับยากลุ่มที่ใช้บ่อย เช่น ยาต้านเซลล์เสื่อม และยารักษาเส้นเลือดขอด เป็นต้น

ผมขอชมเชยนักวิชาการและสมาชิกของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในความวิริยะ อุตสาหะของท่าน จนสามารถนำผลงานทางวิชาการมาเสนอในที่ประชุมแห่งนี้ ผมมั่นใจว่าข้อมูลความรู้ต่าง ๆ ที่ได้จากการประชุมครั้งนี้ จะเป็นประโยชน์ต่อการปฏิบัติงานของผู้เข้าร่วมประชุม ทั้งในด้านการรักษาพยาบาล การจัดการเรียนการสอน และการวิจัยทางเภสัชวิทยา

บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว ผมขอเปิดการประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 13 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ขออำนาจพรให้การประชุมนี้อาจสัมฤทธิ์ผล สมดังเจตนารมณ์ทุกประการ

เยือน ท่านสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาที่เคาเพอ

เป็นระยะเวลา 1 ปี แล้วที่คณะกรรมการบริหารของสมาคมฯ ได้รับหน้าที่บริหารกิจกรรมต่างๆ ของสมาคมฯ คณะกรรมการบริหารได้ตั้งใจและพยายามทำกิจกรรมต่างๆ ให้บรรลุผลตามที่ได้ตั้งวัตถุประสงค์ไว้ อย่างไรก็ดีความกระตือรือร้นของนายกสมาคมฯ ขอรับว่าการดำเนินงานยังไม่บรรลุผลตามที่ตั้งใจไว้ ฝ่ายทะเบียนได้รวบรวมจัดพิมพ์ชื่อและที่อยู่ของสมาชิกใหม่ เพราะมีหลายท่านเปลี่ยนแปลงโดยจัดเก็บไว้ในข้อมูล computer เพื่อสะดวกในการเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลง และกำลังสมาชิกท่านใดที่เปลี่ยนแปลงที่อยู่ หรือนามสกุลใหม่ กรุณาแจ้งทาง รศ. รันทนี อธิพานิชพงศ์ ด้วย เกี่ยวกับกิจกรรมทางสาขาวิชาการประชุมวิชาการ พันเอก ดร. ทศนัย สุริยจันทร์ ได้จัดประชุมเมื่อวันที่ 14 มีนาคม ค.ศ. นี้ เกี่ยวกับยากลุ่มใหม่คือ กลุ่ม Angiotensin converting Enzyme inhibitor ที่มีสมาชิกและผู้สนใจเข้าร่วมประชุมประมาณ 145 คน สมาชิกต้องการให้จัดบ่อยครั้งขึ้น ซึ่งทางสาขาวิชาการจะพยายามจัดตามที่สมาชิกเสนอแนะการจัดประชุมทางวิชาการระหว่างเป็นนี้มีอาจารย์จัดเพิ่มขึ้นในแต่ละภาค เช่น เชียงใหม่ สงขลา หรือ ขอนแก่น โดยจะพยายามร่วมมือกับทางภาควิชาเภสัชวิทยาในแต่ละแห่งเพื่อประโยชน์แก่สมาชิกในแต่ละภาค การจัดประชุมวิชาการจะพยายามให้สมาชิกของสมาคมได้ร่วมกันเป็นวิทยากรเพื่อสร้างและส่งเสริมผู้เชี่ยวชาญในแต่ละสาขา ซึ่งเป็นนโยบายหนึ่งของสมาคมที่จะพยายามสร้างขึ้นมาเป็นเวลานานแล้ว การจัดประชุมย่อยในช่วงที่ผ่านมาจากสมาคมได้ร่วมกับภาควิชาทางภาคจัดสัมมนาหรือบรรยายพิเศษ ในโอกาสที่มิติดอกต่างจากที่ผ่านหรือมาโดยจัดเป็นกลุ่มย่อยโดยที่ระยะเวลาที่นึ่งให้ทราบก่อนล่วงหน้ามีน้อย ทางสมาคมจะพยายามประชาสัมพันธ์ให้เร็วขึ้น การประชุม 8th Southeast Asian/western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists ที่ Hong kong ในระหว่าง วันที่ 30 มิถุนายน ถึง 4 กรกฎาคม 2534 นั้นทราบว่าสมาชิกจากสมาคมฯ เข้าร่วมประชุมด้วย อาจเป็นเพราะว่า ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และทางสมาคมเองไม่สามารถจ่ายเหลือเงินทุนให้เข้าร่วมประชุมได้

สมาชิกทุกท่านคงทราบแล้วเกี่ยวกับการเสียชีวิตของศาสตราจารย์ น.พ. อวต เกตุสิงห์ ซึ่งทางสมาคมได้นำศพไปเคารพศพท่านในวันแรกนอกจากนั้น ทางสมาคมได้เป็นเจ้าภาพศพพระอภิธรรมในวันพุธที่ 13 ก.พ. 2534 โดยมีสมาชิกได้ร่วมทำบุญพร้อมกับสมาคมในครั้งนี้ด้วย

สำหรับการจัดประชุมประจำปีครั้งที่ 13 ระหว่างวันที่ 2-3 พฤษภาคมนี้ รศ. จุฑา หงษ์นำไว้รับตัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาคณะเภสัชศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเป็นประธานจัดงาน การประชุมมีเรื่องที่น่าสนใจตลอด 2 วัน การบรรยายและอภิปรายหมู่เกี่ยวกับยากระตุ้นประจำกำลังเป็นปัญหาต่อสังคมขณะนี้ การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและการใช้ยาในกลุ่ม calcium antagonists ก็เป็นที่น่าสนใจในปัจจุบัน เช่นกัน นอกจากนี้ ดร. จุฑา รันทนี ได้ติดต่อกับวิทยากรทั้งชาวไทยและต่างประเทศที่มีประสบการณ์อย่างดีเกี่ยวกับยา antimalarial พร้อมทั้งผู้ที่มีความชำนาญและทำวิจัยทางเรื่องนี้มาอภิปรายเสนอแนะอีกด้วย จึงนับว่าการประชุมในครั้งนี้จะมีเรื่องที่น่าสนใจอย่างมาก นอกจากนี้จะมีการเสนอผลงานทางวิชาการของสมาชิก ซึ่งก็เป็นสิ่งหนึ่งที่คณะผู้บริหารสมาคมจะพยายามส่งเสริมด้านการวิจัยเช่นกัน และที่สำคัญซึ่งกระผมขอเชิญท่านสมาชิกได้เข้าร่วมฟังการอภิปรายพร้อมทั้งร่วมเสนอแนะในการประชุม วันที่ 3 คอนนำตั้งทางคณะกรรมการจัดงานต้องการความคิดเห็นของสมาชิกในการที่

จะมองหรือต้องการให้สมาคมของเราดำเนินไปอย่างไรในอนาคต ในขณะนี้ก็มีหลายท่านรวมทั้งกระผมเองที่เป็นห่วงและ
หาทางที่จะทำอย่างไร เพื่อที่สมาคมจะได้ก้าวหน้าในกิจกรรมต่างๆ เพื่อให้ประโยชน์แก่สมาชิกและโดยเฉพาะเพื่อสังคม
ซึ่งเป็นจุดประสงค์ของสมาคมฯ จึงขอเรียนเชิญสมาชิกทุกท่านเข้าร่วมแสดงความคิดเห็นในครั้งนี้นี้ด้วย

ในนามของคณะกรรมการบริหารของสมาคม กระผมขอขอบพระคุณทุกท่านที่ช่วยเหลือในการจัด
การประชุมในครั้งนี้ ขอขอบพระคุณท่านผู้อำนวยการวิทยาลัยแพทย์ศาสตร์พระมงกุฎเกล้าที่ได้เกียรติเป็นประธานเปิด
งานและอำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่จัดประชุม ขอขอบคุณคณะกรรมการทุกท่านที่ร่วมจัดเตรียมงานโดยเฉพาะ
คณะกรรมการฝ่ายวิชาการและสถานที่รวมทั้งฝ่ายเอกสาร ขอขอบคุณบริษัทและสมาชิกที่ได้การสนับสนุนการจัดประชุม
ในครั้งนี้

พรตม อรรถกุลธรรม

รองศาสตราจารย์ ดร.ประส่าน อรรถกุลธรรม

(นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย)

นโยบายการบริหารงาน สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย (2533-2535)

การให้บริการทางวิชาการจะเป็นงานหลักของสมาคมฯ โดยจะดำเนินการดังนี้

1. การประชุมวิชาการ ดำเนินการเป็น 2 รูปแบบ คือ

1.1 การจัดประชุมใหญ่ประจำปีสมาคม

การจัดอบรมเพื่อฟื้นฟูวิชาการ กำหนดจัด 1-2 ครั้ง/ปี

1.2 Consultative forum

จัดการถกทางปัญญาระหว่างนักวิชาการ โดยร่วมมือกับองค์กรของรัฐ

เช่น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อเสนอแนะแนวทาง
การแก้ปัญหาที่เกี่ยวข้องยา

2. การจัดทำวารสารและจุลสาร

2.1 วารสารเภสัชวิทยา กำหนดจัดทำปีละ 2 เล่ม

2.2 จุลสาร กำหนดจัดทำปีละ 6 เล่ม เน้นการสร้างสายสัมพันธ์ระหว่าง
สมาชิก

3. โครงการตำราเภสัชวิทยา

แต่งตั้งคณะกรรมการบริหารโครงการตำรา เพื่อดำเนินการให้เป็นไป
ตามเป้าหมายในการที่จะผลิตตำราเภสัชวิทยารุ่นสูง และเภสัชวิทยาพื้นฐาน

คณะกรรมการจัดประชุม

กรรมการที่ปรึกษา	: คณบดี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้อำนวยการ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า พลโท พิศาล เทพสิทธิธา นพ.โกมล เพ็งศรีทอง อดีตนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกแห่ง
ประธานคณะกรรมการจัดประชุม	: รศ.อุษณา หงส์วารีวัฒน์
รองประธาน	: รศ.นพ.กรุงไกร เจนพาณิชย์
เลขานุการ	: รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน
ผู้ช่วยเลขานุการ	: อ.พรพิมล กิจสนาโยธิน
เหรัญญิก	: รศ.ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา
ผู้ช่วยเหรัญญิก	: ผศ.ดร.มยุรี ดันตีสระ
ปฎิคมและสถานที่	: พันโท ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู (ประธาน) พันโท สุรินทร์ แผลมทอง พันตรีหญิง ชูดาวดี รันจิตเกษม
วิชาการ	: พันเอก ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์ (ประธาน) รศ.พวงเพชร เดชะประทุมวัน ดร.อุดม จันทราภักษ์ศรี รศ.ดร.จงกล เทียงดำน รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด ผศ.พญ.สุนณา ชมพูทวีป พันโท ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน ดร.ชวนี ทองโรจน์
เอกสาร	: พันเอก ดร.บพิตร กลางกัลยา (ประธาน) พันเอกหญิง สุเพ็ญ ภักธกิจวานิช พันตรีหญิง นิลามาณี สัตยานัน

ประชาสัมพันธ์

: รศ.ดาณิศ ทวีติยานนท์ (ประธาน)

ผศ.ดร.รัชชาญ แสงดี

รศ.ดร.เมธี สรรพพานิช

ผศ.เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน

พญ.สุมนา ชมพูทวีป

หารายได้

: รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์ (ประธาน)

ดร.ชวนี ทองโรจน์

ทพ.ดร.วัฒนา คนธาคามี

ลงทะเบียนและต้อนรับ

: รศ.จันทนี อธิพานิชพงศ์ (ประธาน)

พันตรีหญิง นิสามณี สัตยาบัน

อ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

รายนามวิทยากร

1. ภก.วิโรจน์ สุ่มใหญ่
กองวัตถุเสพติด
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข
กทม.10200
2. พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ราชวิถี ราชเทวี กทม.10400
3. ผศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
เชียงใหม่ 50002
4. ดร.นพ.ปัญญา คุณวิวัฒน์
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย
กทม.10700
5. ผศ.ดร.มุกดา จิตต์เจริญธรรม
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ขอนแก่น 40002
6. รศ.ดร.ประกร จูทะพงษ์
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กทม.10330
7. ผศ.สุรัชย์ อัญเชิญ
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กทม.10330
8. ศ.พญ.ชมพูนุท อ่องจิริต
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กทม.10330
9. รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พระราม 6 ราชเทวี
กทม.10400

10. รศ.พญ.ลดาวัลย์ สุวรรณกิตติ ภาควิชาวิสัญญีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย
กทม.10700
11. ดรมมณี สรรพานิช ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
หาดใหญ่ สงขลา 90112
12. รศ.นพ.กรังไกร เจนพานิชย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล บางกอกน้อย
กทม.10700
13. รศ.ภญ.โสภิต ธรรมอารี ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กทม.10330
14. ดร.นพ.วิทยา ตันสุวรรณนนท์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
เชียงใหม่ 50002
15. รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กทม.10330
16. รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กทม.10330
17. ศ.นพ.ศรชัย หล่ออารีย์สุวรรณ
18. ผศ.พญ.จันทรา เหล่าถาวร
19. พญ.ศุภรินทร์ดี ภาวนันท์
20. รศ.ดร.ประพนธ์ วิไลรัตน์
21. Dr.Chev Kidson
22. Dr.Ralph Lasserre
23. Dr.Denis Shanks

CNS Stimulants : The Critical Problem of Thai Society

Viroj Sumyai

Narcotic Control Division, FDA

Ministry of Public Health, Bangkok 10200, Thailand

The benefit from modern manufacturing, distribution and utilization of psychotropic substances for medical purpose is without doubt immeasurable. However, the blessing was commonly dogged by certain extent of misuse, abuse and dependence of some substances. Thailand, perhaps similar to many other developing countries, harbours long term endemic misuse and abuse of medicinal drugs. Furthermore, opiates abuse and dependence have been an indigenous phenomenon for centuries with occasional wide spread epidemic outbreak. At least for the last 10 years, some opiate dependents occasionally abuse central nervous stimulants especially the amphetamines, in an episodic manner.

In 1985, Sumyai V. reported that 15% of the long distant truck drivers used stimulant tablets in order to accomplish their task and 79% of those who used had a major traffic accident at least once during the last 12 months before interviewed.

In 1990, the Treatment Division, Office of the Narcotic Control Board reported that 0.13 and 0.10% of the drug dependent treatment population, in the annual treatment population between 1988 and 1989, used amphetamines as principal drug during the last 30 days before entering treatment. The age on admission covered from 16 - 40 years old. Their residences spreaded over 37 provinces and most of them were employed either on permanent or temporary basis.

Evidences above established a real concern on the extent and nature of use, misuse, abuse and dependence on amphetamines. They might very well be an uncalled for factor undermining the population health irrespective of other contentious issues related to social and economic consequences. There is perhaps no need to elaborate on the remarkable risk of amphetamines use.

Society most likely will have to live with these problems for many years to come. To prevent and control deleterious consequences of amphetamines use, an effective demand reduction system should be developed, the sooner the better.

Symposium

Pharmacology and Toxicology of CNS Stimulants

Chaichan	Sangdee, Ph.D.
Punya	Khunawat, M.D., Ph.D.
Muckda	Chitcharoenthum, Ph.D.
Borpit	Klangkalya, Ph.D. (Moderator)

Topics

History and Chemistry of amphetamine analogs
Mechanisms of action
Effects of amphetamine in animals
Effects of amphetamine in human
Pharmacokinetics of amphetamine and congeners
and the impact on abuse problems
Neurotoxicity of amphetamine and congeners
Direct damage to organ systems
Treatment of amphetamine intoxication
Regulation problems

เภสัชวิทยาและพิษวิทยาของยาในกลุ่มแอมเฟตตามีน

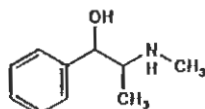
บพิตร กลางกัลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

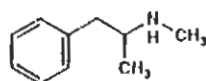
การสังเคราะห์ amphetamine เป็นความพยายามที่จะหายาขยายหลอดลมที่มีสูตรคล้าย ephedrine (เป็นสารสกัดจากต้น Mahuang ซึ่งขึ้นในทะเลทรายของประเทศจีน ชาวบ้านใช้พืชดังกล่าวมาแล้วกว่าพันปีเพื่อเป็นยาขยายหลอดลม) ในปี ค.ศ. 1932 เริ่มนำ amphetamine มาใช้เป็นยาลดอาการคัดจมูกและขยายหลอดลม โดยทำเป็นยาฝุ่นปนในก้อนสำลี (cotton plug) ไว้อุดจมูกเมื่อมีอาการ ต่อมาพบว่ามีผลกระตุ้นสมอง จึงนำมาใช้รักษาผู้ป่วย narcolepsy (มีอาการหลับบ่อยๆ อาจหลับอย่างทันทีทันใดโดยควบคุมไม่ได้ กล้ามเนื้อหมดแรง) และมีการใช้แก้อาการอ่อนเพลีย หรือลดอาการซึมเศร้าด้วย

ในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 คู่สงครามทั้งสองฝ่ายใช้ amphetamine เป็นยากระตุ้นสมองทหารในแนวหน้าเพื่อลดอาการเหนื่อยอ่อนและปลุกใจให้สู้เพิ่มเติม ภายหลังสงครามมียา amphetamine ทั้งในรูปยาผง ยาเม็ด และยาฉีดคักค้างอยู่ในตลาดมืดของญี่ปุ่นจำนวนมาก ทำให้มีปัญหากการใช้ยาในทางที่ผิด (abuse) ระบาดในญี่ปุ่น แพร่ไปยังเกาหลี ไต้หวัน สวีเดน และกลับเข้าไปเป็นปัญหาสำคัญของอเมริกา ประเทศผู้ผลิต amphetamine เป็นรายแรกนั่นเอง

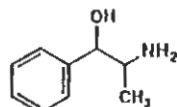
สำหรับปัญหากการใช้สารกลุ่ม amphetamines ในทางที่ผิดในประเทศเราเป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจกันมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงปลายปี 2533-ต้นปี 2534 มีข้อมูลข่าวสารปรากฏในสื่อมวลชนเกือบทุกวัน ในบทความนี้ขอนำข้อมูลความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของยาในกลุ่มนี้มาสรุปไว้ เพื่อประโยชน์สำหรับผู้ต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป



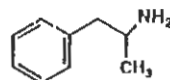
Ephedrine



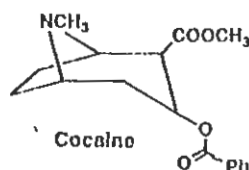
Methamphetamine



Norpseudoephedrine



Amphetamine



Cocaine

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม amphetamines

การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม amphetamines

- (+) Amphetamine - 10^{-8} - 10^{-7} M - เพิ่มการหลั่ง dopamine และ norepinephrine ในสมอง (มีข้อมูลว่าเพิ่มการหลั่งจาก cytoplasmic pool)
- ลด reuptake ของ dopamine และ norepinephrine
- 10^{-6} M - ยับยั้งเอนไซม์ MAO
- กระตุ้น dopamine receptor
- ผลในสัตว์ทดลอง
- เพิ่ม locomotor activity, hyperactivity
- stereotype behavior
- aggression, killing, self stimulation
- ผลจากการให้ยาเป็นเวลานาน
- การลดระดับ dopamine ในสมองบางส่วนเป็นเวลานานหลายวัน ระดับของเอนไซม์ tyrosine hydroxylase ลดลงด้วย มีการทำลายปลายประสาท dopamine และ serotonin โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจาก toxic metabolite บางตัว

(-) Amphetamine - มีผลกระตุ้น CNS น้อยกว่า (+) amphetamine (2-5 เท่า) แต่มีผลเพิ่มความดันโลหิตและกระตุ้นหัวใจได้มาก

(+) Methamphetamine - มีผลคล้าย (+) amphetamine ถูกดูดซึมได้เร็วและ potent มากกว่า

- ผลจากการให้ยาขนาดสูงในสัตว์ทดลองมีผลทำลายปลายประสาท dopamine และ serotonin ซึ่งอาจเกิด

จากการกระตุ้นเซลล์เหล่านี้มากเกินไปหรือเกิดจาก
toxic metabolites

Methylphenidate - เพิ่มการหลั่งของ dopamine จาก vesicular pool

- ผลกระตุ้นสมองน้อยกว่า amphetamine ไม่มีผล
ทำลายปลายประสาท

Cocaine - ยับยั้ง reuptake ของ dopamine และ norepinephrine
กลไกการออกฤทธิ์อาศัยการมีแคลเซียมภายนอกเซลล์ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม amphetamines

Amphetamine

- ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ - จากการกินยา 20-30 มก. (หรือมากกว่านั้นในผู้ใช้
ยาประจำ) ยาจะออกฤทธิ์ในเวลา 30 นาที-1 ชั่วโมง
ส่วนการฉีดยา i.v. ยาจะให้ผลภายในเวลาเป็นวินาที
หรือก่อนที่จะติดยาหมดหลอดด้วยซ้ำ
- ระยะเวลาที่มีผล - ผลกระตุ้นสมองนาน 4-6 ชั่วโมง
- plasma t_{1/2} - 8-10 ชั่วโมง
- metabolism - hydroxylation ที่ตับ
- การขับถ่าย - ขับถ่ายในรูปเดิม 34% ในรูปเมตาไบโไลต์ 66%
การขับถ่ายเพิ่มขึ้นได้ถึง 10 เท่าใน 12 ชั่วโมง
เมื่อทำให้มีสภาวะเป็นกรด

Methamphetamine

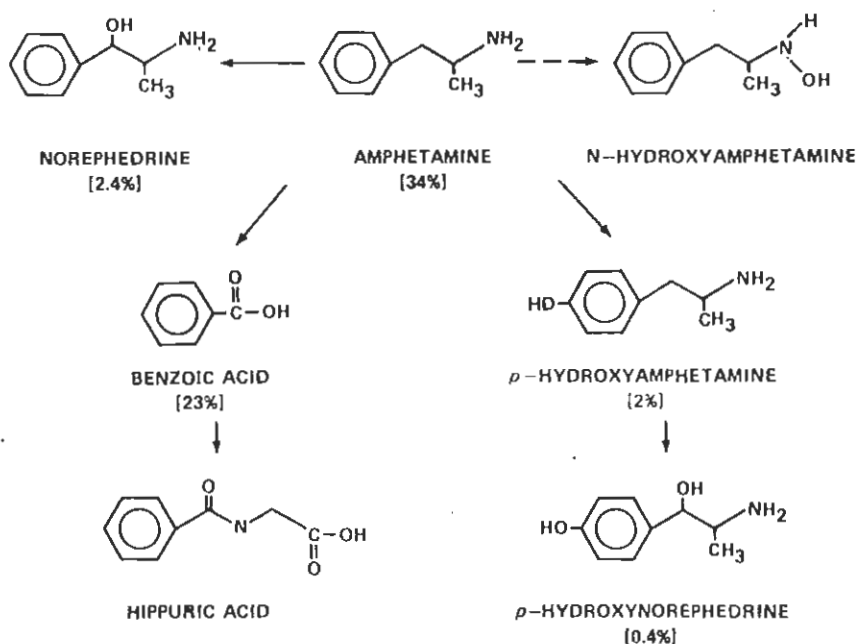
- ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ - จากการกินยา 10 มก. ให้ผลกระตุ้นสมองภายใน
30 นาที-1 ชั่วโมง ยาในรูป free base ดูดซึม

ได้ดีมาก จากการสูดเข้าจมูกหรือสูดในนุหรี จะเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 1 นาที การฉีด i.v. ยาจะให้ผลทันทีที่ฉีด

- ระยะเวลาที่มีผล - ผลกระตุ้นสมองนาน 6-12 ชั่วโมง
- plasma $t_{1/2}$ - 12 ชั่วโมง
- metabolism - hydroxylation ที่ตับ
- การขับถ่าย - ขับถ่ายทั้งในรูปเดิมและเมตาโบไลต์

Cocaine

- ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์ - จากการสูดเข้าจมูก หรือฉีด i.v. ให้ผลเร็วภายในเวลาเป็นวินาที
- ระยะเวลาที่มีผลกระตุ้นสมอง 1-2 ชั่วโมง
- plasma $t_{1/2}$ - 12 นาที
- metabolism - สลายกลุ่มเอสเทอร์โดยเอนไซม์ในเลือด



รูปที่ 2 metabolism และการขับถ่ายยา amphetamine ในคน

ผลของยาากลุ่ม amphetamines

ยาในกลุ่มนี้ผ่านจากเลือดเข้าสู่สมองได้โดยตรง และออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางทั้งระบบ ดังนี้

ผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ มีผลกระตุ้นประสาทซิมพาเธติก ทำให้รูม่านตาขยาย หลอดเลือดหดตัว ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว หลอดลมขยาย (เป็นฤทธิ์ที่ทำให้ยานี้มาใช้แก้อาการหอบหืดในช่วงประมาณปี พ.ศ.2470-2480 ต่อมาพบว่า มีผลเสียมากจึงไม่ใช่นี้นในผู้ป่วยหอบหืด) เพิ่มแรงดึงของกล้ามเนื้อ เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด (เกิดจากการหลั่งและการออกฤทธิ์ของ epinephrine ซึ่งสลาย glycogen ที่ตับ เป็นส่วนหนึ่งของฤทธิ์ที่ทำให้มีการใช้พลังงานในร่างกายมากขึ้น) เพิ่มการจับกันของเกร็ดเลือด (blood coagglulation)

ผลต่อไฮสแลนหลัง กระตุ้นการส่งผ่านสัญญาณประสาท ทำให้มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นมากขึ้น และเร็วขึ้น

ผลต่อก้านสมอง กระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ เพิ่มภาวะตื่นตัวได้ง่าย (ลด arousal threshold) เพิ่มระดับความตื่นตัว (alertness) ความสนใจ (attentiveness) และภาวะรู้ตัว (awareness) เกี่ยวกับสิ่งรอบข้าง

ผลต่อไฮโปธาลามัส กระตุ้น medial hypothalamus ซึ่งเป็น inhibitory center ส่งผลไปยังที่ appetite centers ซึ่งอยู่ที่ lateral hypothalamus ทำให้ไม่รู้สึกหิว เป็นผลซึ่งทำให้มีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้เป็นยาลดความอ้วน

ผลต่อสมองใหญ่ ผลจากการกระตุ้นโดยทั่วไปที่ระบบ dopamine และ norepinephrine ทำให้มีผลเพิ่มความสนใจ ภาวะรู้ตัว การคิด และลดความรู้สึกเหนื่อยล้า เพิ่มการเห็นและการได้ยิน (เพิ่ม acuity ทำให้ชัดเจนขึ้น) ผลทั้งหมดนี้อาจลดลงหรือกลับตรงกันข้ามในผู้ที่ใช้อย่างเป็นเวลานานหรือได้รับยาเกินขนาด

ผลต่อ EEG คือการเพิ่มความถี่มากขึ้น ลดขนาดและระยะเวลาของ EEG ที่เป็นแบบ delta waves ซึ่งพบได้ในช่วงหลับหรือช่วงนอนมากๆ

ผลทางพฤติกรรม การใช้ dextroamphetamine sulfate 10-30 มก. ครั้งเดียวในผู้ใหญ่จะให้ผลเพิ่มภาวะตื่นตัว การรับรู้สิ่งแวดล้อม การตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น และลดความรู้สึกเหนื่อยล้า เพิ่มความมั่นใจ ความคิดริเริ่ม การคิดและการตัดสินใจ เกิดอารมณ์เคลิ้มสุข (euphoria) ร่าเริง พูดมากขึ้นและเคลื่อนไหวมากขึ้น เพิ่มปริมาณงานที่ทำได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นงานที่ไม่ต้องใช้ความคิดมากและไม่ซับซ้อน เช่น การพิมพ์ดีด เล่นกีฬา แต่ข้อผิดพลาดก็อาจมากขึ้นได้ บุคลิกท่าทางของผู้ให้ยามักมีลักษณะที่สังเกตได้ เช่น สีหน้าเคร่งขรึม ตัวชิด ปากแห้งชิด และเยื่อเมือกต่างๆ ชิดขาว (จากผลหลอดเลือดหดตัว)

ผลเสีย

- นอนไม่หลับ พบได้ตั้งแต่คืนแรกที่ใช้ยา
- ไม่หิว มีผลมากใน 4-5 วันแรกที่ใช้ยา
- งุนงง คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตสูง ใจสั่น ตกใจง่าย โกรธง่าย
- มือสั่น (fine tremors) มักเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาที่ใช้ยา

ผลจากยาเกินขนาด

- อาเจียน กระวนกระวาย มือสั่น ตัวสั่น hyperreflexia , กระตุก, ชัก, อารมณ์เสีย (dysphoria)
- งุนงงสับสน ประสาทหลอน (ทางตา, หู และผิวหนัง), เพ้อคลั่ง หลงผิด (paranoid) คล้ายอาการของโรคจิตเภท (Schizophrenia) เรียกว่าอาการ amphetamine psychosis
- เหงื่อมาก หน้าแดง ปวดศีรษะ ตัวร้อน
- ความดันโลหิตสูงมาก หัวใจเต้นเร็วและผิดจังหวะ (arrhythmias)

ผลเสียจากการฉีดยาเข้าหลอดเลือด

- CNS- ผลกระตุ้นระบบประสาทดังที่กล่าวแล้ว เกิดขึ้นได้ทันที
- Cardiovascular - มีผลเสียต่อเซลล์หลอดเลือดและหัวใจโดยตรง เป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้คือ
 - acute cardiomyopathy
 - chronic cardiomyopathy
 - cor pulmonale
 - necrotising vasculitis
 - intracranial hemorrhage
 - cardiac failure
 - myocardial congestion
 - myocardial infarction
 - rupture of myocardial fiber
 - small interstitial and endocardial hemorrhage
- ผลจาก contamination
 - septicemia
 - lead poisoning
 - hepatitis

ผลเมื่อหยุดยา

- หลับเป็นเวลานาน (อาจนานถึง 24 ชั่วโมง) ติดตามด้วยอาการหัว
 หลับใน เหนื่อยอ่อน
- อารมณ์ซึมเศร้า (depression)

การแก้ไข

- เพิ่มการขับถ่าย เนื่องจาก amphetamine เป็นด่างอ่อนและถูกขับถ่ายทางปัสสาวะในรูปเดิมมากถึง 34% การขับถ่ายทางปัสสาวะจะเพิ่มได้มากถึง 10 เท่าในเวลา 12 ชั่วโมง เมื่อทำให้ปัสสาวะเป็นกรดโดยให้กิน NH_4Cl
- ลดผลของยาโดยตรงได้โดยใช้ยาต้าน dopamine เช่น chlorpromazine, haloperidol ในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงมากอาจจำเป็นต้องให้ยากลุ่ม α -adrenergic blocker เช่น phentolamine

สรุป

ผลจากการกระตุ้นสมอง ทำให้มีอาการเคลิ้มสุข ความรู้สึกสบาย มั่นอกมั่นใจ ความคิดปลอดโปร่งและรู้สึกมีพลังมาก เป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ติดยาและต้องการความรู้สึกเช่นนั้นอีก เมื่อได้รับผลจนชินแล้ว การหยุดยาทำให้มีอาการเหนื่อยอ่อนและอารมณ์ซึมเศร้าจนทนไม่ไหว จำเป็นต้องทวนกลับไปหาอีก

ข้อมูลที่น่าใส่ใจกันมากขึ้นก็คือการพบว่ายากลุ่มนี้อาจมีผลทำลายปลายประสาทอย่างถาวรได้ และยังมีผลทำลายเนื้อเยื่อหลอดเลือดและหัวใจอันเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญอีกด้วย ผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ใช้ยาโดยตรงจึงมีมากกว่าที่เคยคิดว่าเป็นผลกระตุ้นสมองซึ่งเมื่อหยุดยา ก็จะหายขาดได้ แต่นี้อาจกลายเป็นผลต่อความคิด อารมณ์และพฤติกรรมของผู้ใช้ยาอย่างถาวร ผลกระทบต่อสังคมก็ยิ่งจะมากกว่าที่เคยเข้าใจ

สารอนุพันธ์ของ amphetamine ชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์รุนแรงและยาวนานมากคือ methamphetamine สังเคราะห์จากห้องปฏิบัติการเถื่อนในไต้หวันและเกาหลี แล้วระบาดเข้าไปในอเมริกา กำลังเป็นปัญหาที่สำคัญมาก เพราะสามารถผลิตเป็นรูปแบบที่ละลายได้ดี สูดเข้าจมูกได้เหมือน cocaine หรือละเหยเป็นไอสูบในบุหรี่ก็ได้ ได้ผลทันทีเหมือน cocaine ไม่ต้องฉีด i.v. เหมือน amphetamine แลมีฤทธิ์นานถึง 12 ชั่วโมง ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดพิษอย่างถาวรจากสารชนิดใหม่นี้ก็รุนแรงกว่า amphetamine เสียอีก

การสังเคราะห์ methamphetamine ทำได้จากสารคันคอตที่มีอยู่ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จึงเป็นเรื่องที่น่าเป็นห่วงว่าจะมีการสังเคราะห์และใช้สารดังกล่าวในทางที่ผิดระบดกันมากขึ้น และจะเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศเราในอนาคต

บรรณานุกรม

1. Cho AK. Ice : a new dosage form of an old drug. Science 1990; 249:631-634.

2. Fishman MW. Cocaine and amphetamines.
In : Psychopharmacology : The Third Generation of Progress.
ed. Meltzer HY, New York, Raven Press, 1987 pp. 1543-1553.
3. Gawin FH and Ellinwood EH, Cocaine and other stimulants.
N Eng J Med 1988; 318:1173-1182.
4. Jaffe JH. Drug dependence : opioids, nonnarcotics, nicotine
(tobacco), and caffeine. In : Comprehensive Textbook of
Psychiatry V vol.1 ed. Kaplan HI and Sadock BJ. Baltimore,
Williams & Wilkins 1989 pp. 642-686.
5. Matsuda LA, Hanson GR and Gibb JW. Neurochemical effects
of amphetamine metabolites on central dopaminergic and
serotonergic systems. J Pharmacol Exp Ther 1989; 251:901-
908.
6. Packe GE, Garton MJ and Jennings K. Acute myocardial
infarction caused by intravenous amphetamine abuse.
Br Heart J 1990; 64:23-24.
7. Patrick RL. Amphetamine and cocaine : biological mechanisms.
In : Psychopharmacology : From Theory to Practice. ed.
Barchas JD, Berger PA, Ciaranello RD and Elliott GR. New
York, Oxford University Press 1977 pp. 331-340.
8. Seiden LS and Ricaurte GA. Neurotoxicity of methampheta-
mine and related drugs. In : Psychopharmacology : The Third
Generation of Progress. ed. Maltzer HY, New York, Raven
Press, 1987 pp.359-366.

การบรรยายหมู่ เรื่อง CALCIUM ANTAGONISTS

ผู้ดำเนินการบรรยาย

รศ. ดร. ประสาน ธรรมอุกรณ์

แนวการบรรยาย:

บทบาทของ Intracellular Calcium Ion ในกระบวนการ Contraction ของกล้ามเนื้อ

- รศ. ดร. ประกร จุกะพงษ์

Structure and Function of the Slow Inward Calcium Channel

- ผศ. สุรัชย์ อัญเชิญ

การใช้ Calcium Antagonists ในการรักษาโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด

- ศ. พญ. ชมพูนตา ย่องจิริต

บทบาทของ Calcium Antagonists ในการรักษาภาวะเรื้อรัง

- รศ. ดร. จุกามาศ สัตยวิวัฒน์

การฝังเข็ม vs. Calcium Antagonists

- รศ. พญ. ลดาวัลย์ สุวรรณนิติ

บทบาทของยาต้านแคลเซียมในการรักษามาลาเรีย

ศศ.ดร. จุฬามาต สัตยวิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

มาลาเรียเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศในเขตร้อน ซึ่งรวมทั้งประเทศไทยด้วย ได้มีความพยายามหาวิธีการต่าง ๆ เพื่อที่จะกำจัดมาลาเรียให้หมดสิ้นไป แต่ก็ไม่ประสบความสำเร็จปัจจัยที่สำคัญ คือความล้มเหลวในการกำจัดยุงซึ่งเป็นพาหะของโรคและปัญหาเชื้อดื้อยา ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะพัฒนายาใหม่ ๆ ขึ้นทั้งจากการสังเคราะห์ทางเคมี การสกัดสารบริสุทธิ์จากสมุนไพรและการทดสอบประสิทธิภาพการฆ่าเชื้อมาลาเรียของยาอื่น ๆ ที่มีอยู่ในท้องตลาด เช่น ยาฆ่าเชื้อรา ketoconazole และยาต้านแคลเซียม เช่น verapamil เป็นต้น

บทบาทของแคลเซียมต่อเชื้อมาลาเรีย

แคลเซียมไอออน เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับกลไกการควบคุมการทำงานต่าง ๆ ของเซลล์โดยทั่วไปแล้วเซลล์จะต้องใช้พลังงานเป็นจำนวนมากพอที่จะทำให้ระดับของประจุแคลเซียมอิสระใน cytoplasm อยู่ในระดับต่ำในกรณีของเม็ดเลือดแดงทำได้โดยการ

1. มี plasma membrane binding Ca^{++}
2. มี low membrane Ca^{++} permeability
3. active extrusion by Ca^{++} , Mg^{++} ATPase pump

ในภาวะที่มีการเพิ่มปริมาณของ Ca^{++} ภายในเซลล์มากผิดปกติจะพบว่าเม็ดเลือดแดงจะมี deformability ลดลง

ได้มีผู้พบว่าการศึกษาที่เชื้อมาลาเรียเข้าไปในเม็ดเลือดแดงจะส่งผลให้ปริมาณของแคลเซียมทั้งหมดภายในเม็ดเลือดแดงมีค่าสูงกว่าเม็ดเลือดแดงที่ไม่ได้ติดเชื้อที่นำส่งเกิดคือถ้าหากมีการเพิ่มปริมาณแคลเซียมอิสระมาก ๆ ในเซลล์ มักจะทำให้เกิด crenation แต่การไม่เกิดลักษณะเช่นนี้ในเม็ดเลือดแดงที่มีเชื้อมาลาเรียแสดงว่าปริมาณของแคลเซียมอิสระอาจจะไม่มากพอทำให้เกิด crenation จากการใส่แคลเซียมติดฉลากกัมมันตภาพรังสี (^{45}Ca) พบว่าแคลเซียมจะจับอยู่กับส่วนที่เป็น erythrocyte membrane มีผู้เสนอว่าปริมาณของแคลเซียมอิสระที่เพิ่มมากขึ้นเล็กน้อยแต่ก็เพียงพอที่จะกระตุ้นเอ็นไซม์ต่าง ๆ ได้เช่น procalpain จะถูกกระตุ้นเป็น active form (calpain) ซึ่งย่อย hemoglobin ได้

สำหรับบทบาทของแคลเซียมต่อเชื้อมาลาเรียพบว่าหลังจาก invasion แล้ว extracellular calcium จะมีความสำคัญมากต่อการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรีย หากระดับของแคลเซียมต่ำกว่า $100 \mu\text{mol}$ จะหยุดการเจริญเติบโตของเชื้อได้ แต่หลังจาก ring stage แล้วการลด extracellular calcium จะไม่หยุดการเจริญเติบโตของเชื้อแต่จะชะดขวาง reinvasion สำหรับบทบาทของแคลเซียมต่อเอ็นไซม์ต่าง ๆ ของเชื้อกำลังอยู่ในขั้นการวิจัยอยู่ เช่น parasite serine protease เป็นต้น

Calmodulin ค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1970 เป็นโปรตีนที่จับแคลเซียมที่เป็นอิสระแล้วสามารถกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ได้หลายชนิด พบว่า calmodulin กระตุ้นการทำงานของ Ca^{++} -dependent enzymes เช่น phosphodiesterase, kinases เป็นต้น แคลเซียมเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรีย พบว่า calmodulin มีความสำคัญใน cellular metabolic activities ต่าง ๆ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์และการแบ่งตัวของเซลล์

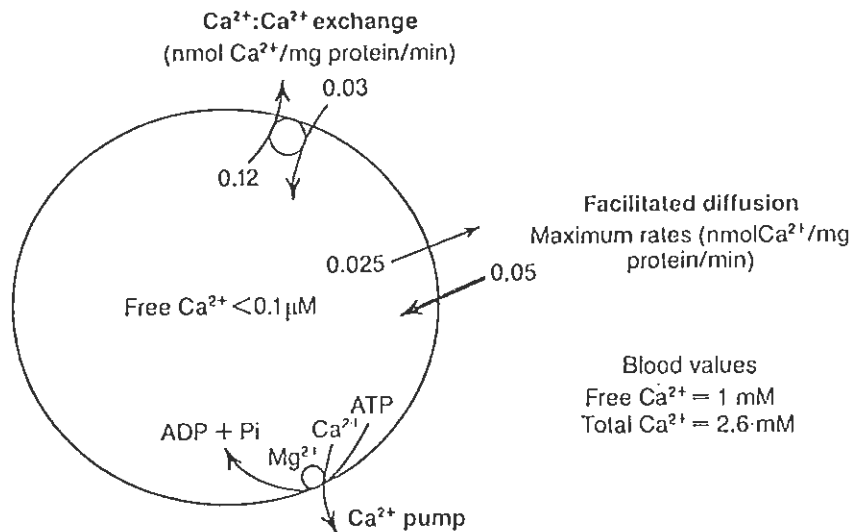


Fig. 1. Ca^{2+} fluxes in normol human erythrocytes. Properties of the Ca^{2+} pump: number of pumps per erythrocyte = 2000 (0.5% of the membrane protein); $K_{\text{Ca}} = 10^{-6}$ M or less, under optimal assay conditions; $K_m < 10$ μM ATP, for the phosphorylation reaction; maximal velocity of Ca^{2+} translocation in human red cells ($\mu\text{mol/mg protein/min}^*$): with calmodulin = 0.065, without calmodulin = 0.014. (Data from Ref. 1.)

* Estimated assuming a membrane protein content of 10 g/l red cells.

ยาด้านแคลเซียมและฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อมาลาเรีย

ยาด้านแคลเซียมมีตำแหน่งในการออกฤทธิ์ต่าง ๆ กัน ยาที่นำมาใช้ทดสอบประสิทธิภาพฆ่าเชื้อมาลาเรียได้แก่ยาด้านฤทธิ์แคลเซียมที่เรียกว่า calcium channel blocker เช่น verapamil และพวกที่เป็น calmodulin antagonists เช่น chlorpromazine, cyclosporin A เป็นต้น เนื่องจากยาฆ่าเชื้อมาลาเรียที่มีใช้กันมาช้านาน เช่น quinacrine, quinine และ chloroquine มีผู้รายงานว่ามีความสัมพันธ์เป็น calmodulin antagonists ด้วย จึงมีผู้ให้ความสนใจและได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อมาลาเรียและความแรงในการเป็น calmodulin antagonists เป็นจำนวนมากและพบว่าส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กัน

การดื้อยากลอโรควิน

ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาลาเรียเฉียบพลัน การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้อย่างรวดเร็ว มีความสำคัญมาก คลอโรควินเป็นยาที่ดื้อออกฤทธิ์ได้เร็ว แต่ปัญหาที่เกิดขึ้น คือ เชื้อมาลาเรียในคน *Plasmodium falciparum* ดื้อยา ซึ่งปัญหานี้พบมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 เป็นต้นมา

คลอโรควินฆ่าเชื้อมาลาเรียได้อย่างไร? ก่อนปี ค.ศ. 1986 นักวิทยาศาสตร์ได้ให้ความสนใจว่ามีทางเป็นได้ดังนี้

1. Ferriprotoporphyrin ix (FP) complexation hypothesis คลอโรควินออกฤทธิ์โดยการทำให้ FP เข้าไปถูกจับไว้ใน malaria pigment ได้ช้าลง ทำให้ FP อิสระสามารถออกฤทธิ์ทำลายเซลล์ได้

2. Lysosomotropic weak base hypothesis คลอโรควินเป็น weak base เมื่อผ่านผนังเซลล์จะอยู่ในสภาพเป็น singly positively charged แต่เมื่อเข้าเซลล์แล้ว จะเป็น doubly protonated ซึ่งจะผ่านออกไม่ได้ จึงจะทำให้มีการสะสมของยาซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพความเป็นกรดต่างของ acidic organelles เช่น lysosomes และ phagosomes ทำให้ขัดขวางการย่อยสลาย haemoglobin ทำให้เชื้อตาย เพราะขาดกรดอะมิโนที่จะนำไปสังเคราะห์เป็นโปรตีน

ในระยะหลัง ๆ ได้มีผู้เสนอว่าฤทธิ์ในการเป็น calmodulin antagonist น่าจะมีความสัมพันธ์กับการฆ่าเชื้อมาลาเรีย ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่ากลไกที่แท้จริง เป็นอย่างไร? และกลไกที่กล่าวมาข้างต้นมีความสัมพันธ์กันอย่างไร? และกลไกใดจะมีความสำคัญมากน้อยกว่ากัน

ทำไมเชื้อมาลาเรียจึงดื้อยาคลอโรควิน มีผู้เชื่อกันว่าเชื้อที่ดื้อยาจะมีการเก็บสะสมของยาคลอโรควินน้อยกว่าเชื้อที่ยังไวต่อมา ทำไมจึงเป็นเช่นนั้น?

ยาต้านแคลเซียมและการเพิ่มประสิทธิภาพยาคลอโรควินในภาวะเชื้อดื้อยา

แนวความคิดในการนำยาด้านแคลเซียม verapamil มาใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพยาคลอโรควินในภาวะเชื้อดื้อยา (reversal of chloroquine resistance) ได้มาจากการวิจัยที่พบว่ายาที่รักษาโรคมะเร็ง จะมีการเกิดการดื้อยาขึ้น เช่นยาพวก Vinca alkaloids, anthracyclines เป็นต้น ประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ขึ้นอยู่กับความสามารถในการสะสมของยาในเซลล์มะเร็งและพบว่าเมื่อดื้อยาสชนิดหนึ่งมักจะดื้อกับยาสชนิดอื่น ๆ ด้วย จึงให้คำจำกัดความว่า multidrug resistance และเมื่อศึกษาให้ลึกซึ้งต่อไปพบว่า การดื้อยาของเซลล์มะเร็งเกิดเนื่องจากการมีวิธีการขับยาออกจากเซลล์ได้เพิ่มขึ้นอย่างมากทำให้ยาไม่ถูกสะสมภายในเซลล์มะเร็งถ้าหากมีขัดขวางการขับยาออกจากเซลล์ ยานั้นก็จะถูกสะสมได้และฆ่าเซลล์มะเร็งได้ จากการใช้ verapamil พบว่าทำให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับไวต่อยาอีก จากแนวความคิดนี้จึงมีการนำเอา verapamil มาใช้เพื่อ reverse chloroquine resistance ในเชื้อ *Plasmodium falciparum* และพบว่า verapamil ทำให้เชื้อที่ดื้อยาคลอโรควินกลับสภาพเป็นเชื้อที่ไวต่อมาคลอโรควินได้

ปัจจุบันมีการใช้ verapamil เพื่อเสริมฤทธิ์ของยารักษามะเร็งในผู้ป่วยที่ดื้อยา พบว่ามี MDR₁ gene expression เพื่อสร้าง P-glycoprotein มากขึ้น สำหรับเชื้อมาลาเรียที่ดื้อยาคลอโรควินพบว่า verapamil ทำให้เชื้อกลับไวต่อยาคลอโรควินได้อีก โดยขนาดยา verapamil ที่ใช้ในหลอดทดลองน้อยกว่าขนาดที่มีฤทธิ์เป็น antimalarial drug เชื่อกันว่า P-glycoprotein ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ pump ซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์จัดอยู่ในพวก ATP-driven transport system จะมีบทบาทสำคัญโดยทำให้เพิ่มการขับถ่ายยาคลอโรควินออกจากเซลล์โดยอาศัย pump ทำให้มีปริมาณยาในเซลล์ลดน้อยลง ในเชื้อมาลาเรียพบว่ามี gene 2 ชนิด ซึ่ง code P-glyco-protein อยู่ซึ่งเรียกว่า pfmdr₁ และ pfmdr₂

สรุป

ได้มีการพบว่า calcium channel blockers (verapamil) และ calmodulin inhibitors มี antimalarial activity นอกจากนั้นยังพบว่า verapamil สามารถทำให้เซลล์มะเร็งและเชื้อมาลาเรียที่ดื้อยากลับมีความไวต่อยาได้อีก โดยอธิบายว่า การดื้อยาเกิดจากการสร้าง P-glycoprotein ซึ่ง coded โดย MDR₁

ในคน) pfmdr_1 (ในเชื้อมาลาเรีย) เพิ่มขึ้น P-glycoprotein ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ pump ที่คอยขับยาออกจากเซลล์ เป็นขบวนการที่ต้องอาศัย ATP ทำให้มีปริมาณยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์น้อยลง verapamil แย่งที่จับของยา ซึ่งจับกับ P-glyco-protein ทำให้ ยาไม่ถูกขับออกจากเซลล์จึงมีการสะสมภายในเซลล์ เนื่องจาก calcium antagonists มีฤทธิ์ต่อหลอดเลือด หัวใจ ด้วยการให้ยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิด อาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบหมุนเวียนเลือดได้

ยาด้านแคลเซียมเป็นกลุ่มยาที่มีตำแหน่งการออกฤทธิ์ได้หลายแห่ง ในการรักษาโรคทางระบบไหลเวียนเลือด และระบบประสาท อาศัยการออกฤทธิ์ของยาซึ่งตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ที่ voltage-sensitive L-type channel นอกจากจับกับ channel นอกจากจับกับ channel เหล่านี้แล้ว calcium antagonist ยังจับได้กับโปรตีนซึ่งเป็น transporter เช่น ATP-dependent efflux pump (p-glycoprotein) แต่มี affinity ต่ำกว่า L-type channels นอกจากนั้นยังมีการค้นพบว่า เมื่อใช้ isomers ของ verapamil, gallopamil และ devapamil ซึ่งจับกับ L-channels ได้ไม่ดี ก็พบว่าทำให้เชื้อที่ดื้อยากลับมีความไวต่อยาได้อีก ดังนั้นแนวทางต่อไปคือการพยายามหาว่าออกฤทธิ์ที่ P-glycoprotein โดยตรงและมี affinity สูง เพื่อหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียง

แต่เนื่องจากมีรายงานว่ายาที่เป็น calmodulin inhibitors จำนวนมากยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรียได้ บทบาทของแคลเซียมที่เกี่ยวกับสรีรวิทยาของเชื้อ และการดื้อยาจะต้องมีการศึกษาต่อไป

บรรณานุกรม

22. Akiyama S, Shiraishi N, Kuratomi Y, et al. Circumvention of multiple-drug resistance in human cancer cells by thioridazine, trifluoperazine, and chlorpromazine. *JNCI* 1986;76:839-844.
2. Bitonti AJ, Sjoerdsma A, McCann PP, et al. Reversal of chloroquine resistance in malaria parasite *Plasmodium falciparum* by desipramine. *Science* 1988;242:1301-1303.
3. Bunnag D and Harinasuta T. The current status of drug resistance in malaria. *Inter. J Parasitology* 1987;17:169-180.
4. Dickson RB, Gottesman MM. Understanding of the molecular basis of drug resistance in cancer reveals a new targets for chemotherapy. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:305-307.
5. Ferrante J, Triggle DJ. Drug-and disease-induced regulation of voltage-dependent calcium channels. *Pharmacol Rev* 1990;42:29-44.
6. Fitch CD. Antimalarial schizontocides: Ferriprotoporphyrin IX interaction hypothesis. *Parasitology Today* 2:330-331, 1986.
7. Foote SJ et al. Several alleles of the multidrug-resistance gene are closely linked to chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1990;345:255-258.
8. Ford JM, Hait WN. Pharmacology of drugs that alter multidrug resistance in cancer. *Pharmacol Rev* 1990;42:156-199.
9. Geary TG, Jensen JB, Ginsburg H. Uptake of (^3H) chloroquine by drug-sensitive and-resistant strains of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1986;
10. Krishna S, Squire-Pollard L. Calcium metabolism in malaria-infected erythrocytes. *parasitology today* 1990;6:196-198.
11. Krogstad DJ, Gluzman IY, Kyle DE, et al., Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum* : Mechanism of chloroquine resistance. *Science* 1987;238:1283-1285.
12. Lazo JS, Bahnson RR. Pharmacological modulators of DNA-interactive antitumor drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:369-373.
13. Martin SK, Oduola AMJ, Milhous WK. Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by verapamil. *Science* 1987;235:899-901.
14. Mazumdar B, Mukherjee S, NagDas Sk, et al. The interaction of chloroquine with transport ATPase and acetylcholinesterase in microsomal membranes of rat *in vitro* and *in vivo*. *Biochem International* 1988;16:35-44.

15. Merkli B, Richle R. The inhibitory effect of a drug combination on the development of mefloquine resistance in *Plasmodium berghei*. *Ann Trop Med Parasit* 1980;74:1-9.
16. Newbold C. The path of drug resistance. *Nature* 1990;345:202-203.
17. Peters W. Antimalarial drug resistance : An increasing problem. *Br Med Bull* 1982;38:187-192.
18. Prozialeck WC, Weiss B. Inhibition of calmodulin by phenothiazines and related drugs : structure-activity relationship. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;222:509-516.
19. Rasmussen H, Barrett PQ. Calcium messenger system : A integrated view. *Physiol Rev* 1984;64:938-984.
20. Rogan AM, Hamilton TC, Young RC, et al., Reversal of adriamycin resistance by verapamil in human ovarian cancer. *Science* 1984;224:994-996.
21. Salomone S, Godfraind T. Drugs that reverse chloroquine resistance in malaria. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:476.
22. Scheibel LW, Colombani PM, Hess AD, et al., Calcium and calmodulin antagonists inhibit human malaria parasites (*Plasmodium falciparum*) : Implications for drug design. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7310-7314.
23. Satayavivad J, Wongswatkul O., Bunnag D, et al; Flunarizine and verapamil inhibit chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* growth in vitro. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1987; 18:253-258.
24. Tanabe K, Mikkelsen RB, Wallach DFH. Calcium transport of *Plasmodium chabaudi*-infected erythrocytes *J Cell Biol* 1982;93:680-684.
25. Tanabe K, Kato M, Izumo A, et al., *Plasmodium chabaudi* : In vivo effects of Ca^{2+} antagonists on chloroquine-resistant and chloroquine-sensitive parasites. *Exp Parasitol* 1990;70:419-426.
26. Warhurst DC. Antimalarial schizontocides : Why a permease is necessary. *Parasitology Today* 1986;2:331-334.
27. Wellems TE et al., Chloroquine resistance not linked to *mdr*-like genes in *Plasmodium falciparum* cross. *Nature* 1990;345:254-255.
28. Ye. Z, Van Dyke K. Reversal of chloroquine resistance in *falciparum* malaria independent of calcium channels. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:476-481.
29. Zernig G. Widening potential for Ca^{2+} antagonists : non-L-type Ca^{2+} Channel interaction. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:38-44.

Symposium

MALARIA DRUGS AND DRUG RESISTANCE

Moderator : Chev Kidson

Ralph Lasserre CLINICAL STRATEGIES WITH ANTI-MALARIAL DRUGS

Sornchai Looareesuwan CLINICAL TREATMENT OF DRUG-RESISTANT
MALARIA

Denis Shanks MALARIA TREATMENT IN THE FIELD

Discussants Danai Bunnag
George Watts

Juntra Laothawon PHARMACOKINETICS AND MALARIA DRUG RESPONSES

Katchrinee Pavanond LABORATORY MODELS FOR MALARIA DRUG
EVALUATION

Prapon Wilairat MECHANISMS OF MALARIA DRUG RESISTANCE

Discussants Denis Kyle
Kyle Webster

Final comment : Khunying Tranakchit Harinasuta : Where from here?

The Effect of Dopamine and Furosemide on Renal Hemodynamics in Dogs Injected with Russell's Viper Venom

***Hanjariyakul, C., **Thamaree, S., **Chiyod, N. and ***Sitiprija, V.**

***Interdepartment of Pharmacology, Faculty of Graduate Studies,**

****Department of Pharmacology, ***Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.**

The effects of dopamine (3 mcg/kg/min, iv.) and furosemide (1 mg/kg, bolus dose, iv. and 16.7 mcg/kg/min, maintenance dose, infusion) on renal hemodynamics following a 30 min infusion of Russell's viper venom (RVV, 3.33 mcg/kg/min) were studied in anesthetized male mongrel dogs. All parameters were determined before RVV injection and at every 2 hours over a period of six hours. The results confirm that dopamine combined with furosemide could restore the glomerular filtration rate (GFR) and increase the urine flow rate (V) that were markedly reduced by the RVV. In spite the renal blood flow (RBF) kept lower than the control period. Dopamine or furosemide alone showed less improvement of renal function. No alteration in the profound hypotensive effect of RVV during the first 30 min of RVV injection was observed in all groups. These findings suggest the facilitative effect of furosemide by dopamine. Renal vasodilating effect of dopamine leading to more furosemide gain access to the intralumina site of action may responsible for the synergistic effect.

Interaction of Serotonin and Propranolol on the Isolated Left Rat Atria

Waraporn Jirajariyawej and Prasan Dhumma-Upakorn.

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Serotonin $4\text{-}\mu\text{g/ml}$ produced positive inotropic effect on isolated left rat atria. Methysergide $0.47\text{ }\mu\text{g/ml}$ completely abolished this positive inotropic effect. However this positive inotropic was not reduced but significantly increased by addition of $0.15\text{ }\mu\text{g/ml}$ propranolol. Cocaine $0.5\text{ }\mu\text{g/ml}$, potentiated the positive inotropic effect of serotonin. In the presence of cocaine, propranolol did not reduce but magnified the positive inotropic of serotonin. However methysergide absolutely abolished it. The direct effect is the action of serotonin that mainly mediated the positive inotropic. Beside NE uptake, cocaine could inhibit serotonin uptake. Serotonin uptake inhibition might also be the action of propranolol other than β -adrenoceptor blocking effect. These results would be discussed.

การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งมะเร็งของสมุนไพรตำรับหนึ่ง : ทางระบบภูมิคุ้มกัน

สุจิตรา วิวัฒน์วิทยา,¹ มลวิภา วงษ์สกุล,² พรทิพา พิชชา,³ ปัญญา เต็มเจริญ,⁴ กาญจนา เกษลอาด¹

1 ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, 2 ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์, 3 ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลและ 4 สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ยาสมุนไพรตำรับหนึ่งเชื่อว่ามีผลในการรักษามะเร็งได้หลายชนิด ดังจะเห็นได้จากระหว่าง พ.ศ. 2525 - 2528 มีผู้ป่วยโรคมะเร็งมารับการรักษาด้วยยาตำรับนี้ถึง 3,250 คน และในปัจจุบัน ผู้มารับการรักษามีอัตราเพิ่มสูงขึ้น ยาสมุนไพรตำรับนี้ประกอบด้วยส่วนที่เป็นพืช 5 ชนิด และ ส่วนที่มาจากสัตว์ 5 ชนิด จากผลการศึกษาวิจัย พบว่าสารสกัดของยาสมุนไพรตำรับนี้สามารถ ยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งเต้านมในหนูขาวได้ในระยะ 4 สัปดาห์แรก และมีผลช่วยยืด อายุของหนูทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1, 2) แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งใน หลอดทดลอง (KB - cytotoxic test) ดังนั้นจึงทำให้เกิดความสนใจในกลไกการออกฤทธิ์ของยา สมุนไพร สารสกัดนี้อาจมีผลกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการต่อต้านมะเร็งในหนู ทดลองได้ ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาผลของยาต่อระบบภูมิคุ้มกัน

การศึกษานี้แบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนแรกเป็นการศึกษาบทบาทของฤทธิ์การต้านมะเร็งของ ยาสมุนไพรตำรับนี้ในหนูโกรน (nude mice) เพื่อเป็นการยืนยันฤทธิ์การต้านมะเร็งในหนูขาว (tumor bearing rats) ที่มีผู้รายงานมาก่อนแล้ว ส่วนที่สองศึกษาฤทธิ์การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ของสารสกัดนี้

ส่วนแรกเป็นการศึกษาฤทธิ์การต้านมะเร็งของยาสมุนไพรตำรับนี้ในหนูโกรนที่ได้รับการปลูก ถ้ายเซลล์มะเร็งปากมดลูกจากผู้ป่วย (Xenotransplanted nude mice) แบ่งหนูโกรนที่มีการ เจริญเติบโตของมะเร็งในขนาดที่ใกล้เคียงกันออกเป็น 3 กลุ่ม ๆ ละ 16 ตัว กลุ่มแรกป้อนน้ำสกัดยา สมุนไพรตำรับนี้ขนาด 2580 มก./กก. ของน้ำหนักตัวทุกวันเป็นเวลา 60 วัน กลุ่มที่สองให้ยา ไมโตไมซิน ซี 1 มก./กก. ฉีดเข้าทางช่องท้อง กลุ่มที่สามเป็นกลุ่มควบคุมป้อนน้ำกลั่น ผลการ ทดลองพบว่ายาสมุนไพรตำรับนี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็งปากมดลูกซึ่งวัดได้ในวันที่ 7 จนถึงวันที่ 60 หลัง ให้น้ำสกัด และหนูทดลองมีชีวิตรอดทุกตัว ส่วนกลุ่มที่ให้ยาไมโตไมซิน ซี เริ่มวัดฤทธิ์ต้านมะเร็ง ได้หลังให้ยา 14 วันไปแล้วจนสิ้นสุดการทดลอง หนูทดลองในกลุ่มนี้ตาย 5 ตัวจาก 16 ตัว

ส่วนที่สองเป็นการศึกษาฤทธิ์การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของสารสกัด จากยาสมุนไพรตำรับนี้ต่อ Natural killer cells (NK cells) ในหนูโกรน (nude mice) โดยใช้⁵¹Cr release assay แบ่งหนูทดลองออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่ม 1, 2 และ 3 มีจำนวนหนู 10, 11 และ 6 ตัว บำบัด สารสกัด 1, 2 และ 3 สัปดาห์ ตามลำดับ พบว่าหนูกลุ่มที่บำบัดยา 1 และ 2 สัปดาห์ นั้น ความสามารถ ของ NK เซลล์ในการทำลายเซลล์มะเร็งมีค่าสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในขณะที่ความสามารถของ NK เซลล์ ของหนูกลุ่มที่บำบัดสารสกัด 3 สัปดาห์ มีค่าไม่แตกต่างจาก กลุ่มควบคุม ($P > 0.05$)

จากการทดลองพบว่าสารสกัดจากสมุนไพรตำรับนี้มีฤทธิ์ยับยั้งมะเร็งได้ ในหนูโกรนที่ถูก ปลุกถ่ายมะเร็งปากมดลูกจากผู้ป่วยในขณะที่ผลต่อระบบภูมิคุ้มกันยังไม่อาจสรุปได้แน่นอน เพราะ จำนวนหนูที่ใช้ในการทดลองยังน้อยเกินไปแต่มีแนวโน้มให้เห็นว่าสมุนไพรตำรับนี้อาจจะมีผลกระตุ้น ระบบภูมิคุ้มกัน ดังนั้นควรมีการทำวิจัยต่อไปโดยใช้หนูจำนวนมากขึ้น

ความแตกต่างของหนูขาวและหนูถีบจักร ในการตอบสนองต่อสารสกัดด้วย เมทานอล จากสมุนไพรเกล็ดปลาช่อน

มุกดา จิตต์เจริญธรรม และ สุพัตรา ปรัชญาพัฒนา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สมุนไพรเกล็ดปลาช่อน มีสรรพคุณในการรักษาโรคพยาธิใบไม้ตับ และใช้ต้มบำรุงร่างกาย-จิตใจ สารเคมีที่เป็นองค์ประกอบของสมุนไพรนี้มีส่วนคล้าย Ayahuasca ที่ชาวเปรูดื่ม จึงเป็นที่น่าสนใจศึกษาฤทธิ์ของสมุนไพรนี้ต่อพฤติกรรมของสัตว์ทดลอง ขณะทำการทดสอบในหนูขาว และหนูถีบจักร พบว่ามีความแตกต่างของการตอบสนอง การทดลองนี้มีจุดประสงค์ที่จะเปรียบเทียบพฤติกรรมที่เกิดจากพิษของสารสกัดด้วยเมทานอลจากสมุนไพรเกล็ดปลาช่อน

อาการส่ายหัว เหนื่อยหอบขึ้น ขาหลังเหยียด หางเป็นรูป S จะปรากฏให้เห็นในระหว่าง 2 ชั่วโมงที่ทำการทดสอบ ขนาดที่ทำให้หนูขาวแหว่งหาง กระตุก ชัก และตาย (300 มก/กก) ไม่ก่อให้เกิดอาการดังกล่าวในหนูถีบจักร อาการรุนแรงสุดที่พบคือ ขาหลังเหยียด ล้ม อาการพิษในหนูขาวถูกต้านได้ด้วย cyproheptadine ซึ่งไม่มีผลในหนูถีบจักร เป็นที่ทราบว่าย 5-HT-syndromes ดังกล่าวเป็นผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง แต่เป็นที่คาดว่าระบบประสาทส่วนปลายและกล้ามเนื้ออาจมีบทบาทร่วมกัน การทดลองต่อไปจึงเป็นการเปรียบเทียบฤทธิ์ของสมุนไพรนี้ต่อ phrenic nerve - diaphragm preparation สารสกัดจากสมุนไพรเสริมการหดตัวและขนาดสูงจะกดการหดตัวของกล้ามเนื้ออกะบังลมในหนูขาว เฉพาะฤทธิ์กดการหดตัวที่สังเกตเห็นในกล้ามเนื้ออกะบังลมของหนูถีบจักร ฤทธิ์กดการหดตัวต่อการกระตุ้นกล้ามเนื้อโดยตรงเกิดได้ช้ากว่าต่อการกระตุ้นผ่านเส้นประสาทฟรีนิก ความแตกต่างดังกล่าวจะช่วยในการวิเคราะห์หน้าที่ของตัวรับ tryptamine และ 5-HT receptors ต่อไปได้

ผลของยาลดกรดต่อเภสัชจลนศาสตร์ ของแอสไพรินในคนปกติ

จันทน์ อธิพานิชพงศ์, สุพีชา วิทยเลิศปัญญา, ไพโรจน์ ศิริวงษ์ และนงนุช ไชยยศ
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาผลของยาลดกรดต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (bioavailability) ของยา aspirin ในอาสาสมัครปกติทั้งชายและหญิงจำนวน 10 คน อายุระหว่าง 20-45 ปี โดยให้อาสาสมัครเหล่านั้นรับประทานยา aspirin 650 มิลลิกรัม และสองสัปดาห์ต่อมาผู้รับการทดลองจะรับประทานยา aspirin ขนาดเท่าเดิม ภายหลังจากที่รับประทานยาลดกรด aluminum และ magnesium hydroxide แล้วเป็นเวลา 10 นาที ทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับของ aspirin, salicylic acid และ salicylic acid ใน plasma โดยใช้ High performance liquid chromatography ผลการศึกษาพบว่ายาลดกรดที่ใช้มีผลต่อ bioavailability ของ aspirin เพราะทำให้ค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุดในเลือด (mean peak plasma aspirin concentration, C_{max}) มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายหลังจากที่ได้รับยากรดรวมด้วย แต่ค่าเฉลี่ยเวลาที่ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือด (T_{max}) และพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งที่ลากระหว่างปริมาณ aspirin ใน plasma กับเวลา (AUC) ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าความแตกต่างของ bioavailability ของ aspirin ภายหลังจากที่ได้รับยาลดกรดรวมด้วย มีสาเหตุมาจากอัตราการดูดซึมยาที่เปลี่ยนแปลงไป หรือจากปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเปลี่ยนแปลงไป และไม่พบความแตกต่างใน pharmacokinetic parameter ของ salicylic acid ของ salicylic acid (C_{max} , T_{max} , AUC, $T_{1/2}$, K_a และ K_{el}) นอกจากค่า K_a ซึ่งเป็นค่าคงที่ที่แสดงถึงค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายของ total salicylate เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากการรับประทานยาลดกรดร่วมกับ aspirin แสดงว่าอัตราการดูดซึม total salicylate เพิ่มขึ้น ซึ่งน่าจะมีผลทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิมในเลือดและปัสสาวะของสตรีอาสาสมัคร โดยใช้เครื่องเอชพีแอลซี (HPLC)

สุนา ขมพูนวิป, สุพีชา วิทยเลิศปัญญา, อรณี ตั้งเฒ่า และ สุวิรากร โอกาสวงศ์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เซฟตาซิม เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟฟาโรสปอรินกลุ่มที่สาม มีประสิทธิภาพสูงสามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียได้ดี โดยเฉพาะกลุ่ม *Pseudomonas aeruginosa* ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญในโรคติดเชื้อ ในการศึกษานี้ได้นำวิธี high pressure liquid chromatography (HPLC) มาศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในสตรีอาสาสมัครทั้งหมด 8 คน โดยฉีดยาเซฟตาซิม 1 gm (เท่ากับเซฟตาซิมเบส 757.33 กรัม) เข้าหลอดเลือดดำจากนั้นเจาะเลือดจำนวน 5 cc เมื่อเวลา 0, 5, 15, 30, 45 นาที และ 1, 2, 4, 6, 8, 12, และ 24 ชั่วโมงตามลำดับ ขณะเดียวกันเก็บปัสสาวะในช่วงเวลาที่ 0-2, 2-4, 4-6, 6-8 และ 12-24 ชั่วโมง ได้นำตัวอย่างทั้งเลือดและปัสสาวะมาทำการวัดหาระดับยาในวันรุ่งขึ้นหลังจากเก็บตัวอย่าง โดยใช้เครื่อง HPLC ผลการศึกษาพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของเซฟตาซิมมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย (mean half-life) ในเลือดเท่ากับ 1.26 ± 0.17 ชั่วโมง และในปัสสาวะเท่ากับ $1.40 \pm$ ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการวิเคราะห์ในเลือดและปัสสาวะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าครึ่งชีวิตที่ได้จากการวิเคราะห์ในเลือดในคนไทยไม่แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ เห็นว่า การวิเคราะห์หาระดับยาเซฟตาซิมโดยใช้ HPLC นี้เป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูง ประหยัดเวลา วิธีการไม่ยุ่งยาก ในการที่จะหาระดับยาในร่างกาย ซึ่งได้ผลดีทั้งในเลือดและปัสสาวะ

**การประเมินผลการเรียนการสอน วิชาภาษาเฉพาะที่,
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล**

ณวีรธณ พฤกษ์สุนันท์, กัลญา เทียนสง และสนอง แพบใหญ่
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

การประเมินผลการเรียนการสอน วิชาภาษาเฉพาะที่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งทำการสอนโดยวิธีบรรยายเป็นเวลา 2 ชั่วโมง แก่นักศึกษาแพทย์ ชั้นปีที่ 3 จำนวน 183 คน และนักศึกษาปริญญาโทของภาควิชา 2 คน ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2533 ปรากฏผลดังนี้ วิธีการจัดการบรรยาย (รวมความถึงวิธีการบรรยาย, ระยะเวลาที่บรรยาย, จำนวนหัวข้อของการบรรยาย และบรรยายภาคภายใน-ห้องบรรยาย) ได้ผลดีปานกลาง จำนวน 107 เสียง จากทั้งหมด 185 คน คิดเป็น 57.83 % ; เนื้อหาของวิชาที่บรรยาย ได้ผลดีปานกลาง จำนวน 85 เสียง จากทั้งหมด 185 คน คิดเป็น 45.94 % ; อุปกรณ์ทางวิชาการ ได้ผลดีปานกลาง จำนวน 109 จากทั้งหมด 185 คน คิดเป็น 59 % ; ประสิทธิภาพการเรียนรู้ (ได้รับความรู้เพิ่มขึ้น) จำนวน 133 เสียง จากทั้งหมด 185 คน คิดเป็น 71.89 %

รายละเอียดของการศึกษาเรื่องการประเมินผลนี้ ปรากฏว่า นักศึกษาส่วนใหญ่ยังต้องการเรียนรู้โดยวิธีบรรยายถือตามตำรา (conventional) มากกว่าโดยวิธีการแก้ปัญหา (problem base learning) เกี่ยวกับนักศึกษา ยังต้องการให้อาจารย์ผู้สอนทบทวนพื้นฐานความรู้ที่เกี่ยวข้องกับวิชาที่บรรยาย และต้องการเรียนรู้ด้วยความเข้าใจในวิชาในชั่วโมงบรรยาย แม้ว่ายังจำไม่ได้ ซึ่งต้องใช้เวลาทบทวนเพิ่มเติมภายหลังก่อนสอบ

ดุษฎีนิพนธ์

- | | |
|---|--|
| <p>กรุงไกร เจนพาณิชย์, 1</p> <p>กัลยา เทียนสง, 116</p> <p>กาญจนา เกษสอาด, 111</p> <p>คณิต อธิสุข, 63</p> <p>จันทน์ อธิพานิชพงศ์, 114</p> <p>จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, 103</p> <p>ฉวีวรรณ พฤษสุนันท์, 116</p> <p>ครุฑ์ จินตกานนท์เจริญศิริ, 15</p> <p>ถนอมศรี วงศ์รัตนสถิตย์, 63</p> <p>นงนุช ไชยยศ, 114</p> <p>นิสามณี สัตยาบัน, 71</p> <p>บพิตร กลางกัลยา, 93</p> <p>ปรางค์ ใจอาจ, 63</p> <p>ปราโมทย์ อีรพงษ์, 37, 51</p> <p>ปัญญา เต็มเจริญ, 111</p> <p>พรทิพา ทิชา, 111</p> <p>เพ็ญโฉม ฝั่งวิชา, 63</p> <p>ไพโรจน์ ศิริวงษ์, 114</p> <p>มลวิภา วงษ์สกุล, 111</p> <p>มุกดา จิตต์เจริญธรรม, 15, 25, 113</p> <p>ยุวดี วงษ์กระจ่าง, 63</p> <p>วงศ์วิวัฒน์ ทักนิยกุล, 15</p> | <p>สนอง แพใหญ่, 116</p> <p>เสรี อีรพงษ์, 37</p> <p>สุจิตรา วิวัฒน์วิทยา, 111</p> <p>สุภัตรา ประศุพัฒนา, 15, 113</p> <p>สุพิชา วิทยเลิศปัญญา, 114, 115</p> <p>สุนนา ชมพูทวีป, 115</p> <p>สุวิรากร โอภาสวงศ์, 115</p> <p>อุดมลักษณ์ ธนศรีวนิชชัย, 15</p> <p>อรุณี ตั้งเผ่า, 115</p>
<p>Chainarong Cherdchu, 57</p> <p>Chutinat Hanjariyakul, 109</p> <p>Nongnuch Chaiyod, 109</p> <p>Piyarat Govitrapong, 5</p> <p>Prasan Dhumma-Upakorn, 110</p> <p>Sopit Thamaree, 109</p> <p>Terry D.Hexum, 57</p> <p>Viroj Sumyai, 91</p> <p>Visit Sitprija, 109</p> <p>Waraluk Kittiwatanapaisan, 5</p> <p>Waraporn Jirajariyawej, 110</p> |
|---|--|

ด้วยอำนาจ

จาก

บริษัท ไบโอแอส จำกัด

บริษัท ไบโอฟาร์มเคมีคัลส์ จำกัด

ผู้ผลิตและผู้จำหน่ายเวชภัณฑ์

โรคผิวหนังจากเชื้อรา ทา ฟุงกิซิล ครีม



ลีส้มการแพทย์

อาลินามิน®-เอฟ

กรดอะมิโนที่มีประโยชน์

เสริม สุขภาพ



บำรุงประสาท
บรรเทาอาการเหน็บชา

โดยหมอกนกนวล

บริษัท ทาเคดา(ประเทศไทย) จำกัด



ขอขอบคุณ

บริษัท ดีทแฮล์ม จำกัด แผนกฯ วิชา ไทยแลนด์

ในการเป็นเจ้าภาพจัดเลี้ยงอาหารกลางวัน

ในวันที่ 3 พฤษภาคม 2534

แก่วิทยากร และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

บริษัท บริษัทยูเอ-ไมเออร์ จำกัด

ที่สนับสนุนแฟ้มเอกสารในการลงทะเบียน

บริษัท วิชาคม จำกัด

ที่สนับสนุนค่าใช้จ่ายในการประชุม

บริษัท วิชาคม จำกัด
เลขที่ 111 หมู่ 10 ตำบลบ้านใหม่
อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่

พิมพ์ที่ ปพการพิมพ์ 457/4 ถนนประชาราษฎร์ 2 บางซื่อ
กรุงเทพมหานคร โทร. 587-2254
น.ส.ปพร ตันตะโนกิจ ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา 2534



บริษัท เบตไทย กรุงเทพมหานครเบตไทย จำกัด
Becthai Bangkok Equipment & Chemical Co., Ltd.
308/1 ถนนพหลโยธิน เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400 โทร 271-4533, 279-0094, 279-5664, 279-7276
308/1 Phaholyothin Road, Phayathai, Bangkok 10400, Thailand. Telex. 20418 BECTHAI TH. Fax. (662) 2714534

EXCLUSIVE AGENT FOR

Agar Scientific Limited

Biological Specimen Preparation
Electron Microscope Accessories
Image Storage and Analysis
Light Microscope Accessories
Materials Science Specimen Preparation
Photographic Materials and Equipment

ALPKEM Corporation

Microcontinuous Flow Analyzer : RFATM/2, RFATM/300



Thermal Analyzer : Differential Scanning Calorimeter, Dynamic Mechanical Analyzer, Thermogravimetric Analyzer, Thermomechanical Analyzer

Leak Detector
Moisture Analyzer
Monitoring System
Photometric Analyzer

DIATOME histo

Diamond Knives



Electron Microscopes :
Scanning Microscope
Transmission Microscope
Ultra-high Vacuum TEM
With Superconducting Lens

Electron Probe X-ray Microanalyzer
Ultra-high-Speed Wide-Area Multi Analyzer
Auger Microprobe
Photoelectron Spectrometer (ESCA)
Microarea Photoelectron Spectrometer
Frozen Specimen Preparation Device
Ion Beam Thinner
Ion Sputtering Device



Energy Dispersive Spectrometers
X-ray Fluorescence Spectrometers

Pharmacia LKB

BioProcess System, Industrial Chromatography Columns
Cell Biology
Electrophoresis : PhorSystem, Horizontal, Vertical
High Performance Chromatography : HPLC, HPLC
Molecular Biology
Peptide Synthesis, Oligonucleotide Synthesis
Standard Chromatography Media and Instruments
Spectrophotometry

PLANER BIOMED

Bovine Embryo Freezer System
Cryopreservation System
MYE Cryogenic Vessels
Hematofreeze Products



Laboratory Glassware
Glassware for Microbiology
Volumetric Glassware
Glass Filtration Apparatus
Interchangeable Glassware

amicon

a GRACE company

Chromatography Media, Columns
Filtration Systems
Membrane Filtration
Microseparation



Evaporation of Solvents :

Rotary Evaporators
Vacuum Controller
Heating Baths
Spray Dryers

Nitrogen and Fat Determination :
Extraction and Gas Scrubbing System
Kjeldahl Nitrogen and Protein Analysis
Total Fat Determination System
Preparative Liquid Chromatography :
Medium Pressure Liquid Chromatography System
Various Instruments :
Melting Point, Boiling Point and Dropping Point
Water Distillation Units
Stereo Models



Forma Scientific, Inc.

Baths and Circulators
Blood Bank Equipment
Environmental Rooms
Incubators and Anaerobic Systems
Lab Refrigerators and Freezers
Labware Washers and Dryers
Laminar Airflow Products
Ultra-Low Temperature Freezers

Labindustries, Inc.

Aquaculture Apparatus
Labquake Shakers
Micropipettes
Reagent Dispensers and Dilutors



MILTON ROY

Low-End Spectrophotometer
High-End Spectrophotometer
Special System : Clinical System Spectrophotometer,
Spectronic 1201 Tablet Dissolution Systems



SERVA

High Quality Chemicals and Biochemicals for :
Biologically Active Peptides
Electrophoresis
Liquid Chromatography
Gas Chromatography Microbiology
Immunology
Molecular Biology
Ion Exchangers
Tissue Culture



Instruments for SEM and TEM Laboratories
Light Optical Microscopes, Accessories and Supplies
Materials for Specimen Preparation
Metallography Supplies
Microtomy
Photographic Products
TEM/SEM Lab Starter Kit

ATAGO

Abbe Refractometers
Digital Refractometers
Hand Refractometers
Salinity Refractometers
Process Refractometers
Polarimeters

BIO-RAD Microscience Division

Microscopy Accessories for :
Electron Microscopy TEM SEM
Light Microscopy and Histology
Preparation Equipment for Electron Microscopy

HIRAYAMA

Anaerobic Incubator
Autoclaves
CO₂ Incubator
High Pressure Sterilizer
Hot Air Sterilizers and Dryers
Small Glassware Washer
Water Temperature Regulator

LABCONCO

Desiccators
Freeze Dry Systems
Glassware Washers
Histology/Pathology Work Stations
Horizontal Laminar Flow Clean Benches
Vertical Laminar Flow Biosafety Cabinets
Kjeldahl, Fat and Crude Fiber Apparatus
Laboratory Hoods and Blowers
Water Purification Systems

Precisa

Electronic Balances :
Single Range Precision
Dual Range Precision
Analytical/Semi-Micro

Spectra-Physics

Chromatography Data Systems : Computing Integrators,
Work Stations
Liquid Chromatography Instruments : Pumps, Autosamplers,
Detectors, Column Oven, LC Columns
Ion Lasers
CW Dye Lasers
Nd: YAG Lasers
Helium-Neon Lasers
Lead Salt Diode Laser Technology
GaAlAs Laser Diodes

THOMAS SCIENTIFIC

Scientific Apparatus and Reagents
Laboratory Apparatus and Reagents

Turttox

Microscope Slides for :
Bacteriology
Botany
Embryology

Histology
Parasitology
Zoology

WE ARE ALSO THE REPRESENTATIVE FOR
MAJOR PRODUCERS OF RESEARCH
AND LABORATORY CHEMICALS



F E L O D I P I N E

THE ONCE DAILY CALCIUM ANTAGONIST
for the treatment of hypertension

Plendil® **munoban**



The normal starting dose is 5 mg. once daily

Prescribing Information

Composition Each filmcoated tablet contains 5mg/10mg felodipine as active ingredient. **Indication** Hypertension. **Contraindications** Pregnancy. **Side-effects** In common with other calcium antagonists, felodipine may cause flushing, headache, palpitations, dizziness and fatigue in some patients. Most of these reactions are dose-dependent and appear at start of treatment or after a dose increase. Should such reactions occur, they are usually transient and diminish in intensity with time. **Interactions** Possible interactions with food, metoprolol, hydrochlorothiazide, cimetidine, indomethacin, spironolactone, digoxin and some enzyme-inducing drugs have been studied. Cimetidine has been shown to cause an increase (50%) in felodipine plasma levels. Concomitant administration of enzyme-inducing agents (phenytoin, carbamazepine or barbiturates) will cause a pronounced decrease in plasma levels of felodipine. A high degree of plasma protein binding of felodipine does not appear to affect the unbound fraction of other extensively bound drugs such as warfarin. **Dosage and administration** The usual dose should be adjusted individually. It is recommended that treatment is started with 5mg daily. The usual doses are 5mg or 10mg once daily. Doses higher than 20mg daily are usually needed. The total daily dose should be taken once daily in the morning. In patients with severely impaired liver function, the dose of felodipine should be low. The tablets should be swallowed whole with water; they must not be divided, crushed or chewed.

Further information available on request

ASTRA (THAI) Ltd.
3rd. Fl., White Group Bldg, 75 Sukhumvit 42.

HOECHST THAI LTD.
Pharmaceutical Department