

รายงานวิจัย

การศึกษาผลของ CHLORPROMAZINE ต่อเส้นประสาทของหนู

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

A STUDY OF THE EFFECTS OF CHLORPROMAZINE ON RAT PERIPHERAL NERVES*

Noppamars Wongwitdecha

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University,
Bangkok 10400, Thailand.

SUMMARY

The present study was undertaken to determine the problem of the nerve fiber-size dependence of the nerve-blocking concentrations of chlorpromazine, using two types of myelinated nerves, sciatic and phrenic nerves of the rat; and to compare the blocking concentrations of the drug with those found in the plasma of the schizophrenic patients. The results showed that chlorpromazine significantly reduced the amplitude of the evoked action potential of the isolated rat sciatic nerves, recorded with extracellular electrodes. The latent period in these nerves was prolonged indicating lower conduction velocity than the control ones. The depressant action of chlorpromazine on the amplitude of the compound action potential was reversible and dose-dependent. The concentrations required to block the rat phrenic nerves were about 10-fold lower than those for rat sciatic nerves and were higher than those found in the plasma of the schizophrenic patients.

* Supported in part by the National Research Council of Thailand.

Chlorpromazine เป็นยาที่นิยมใช้รักษาโรคจิตเภทมากที่สุดชนิดหนึ่ง นักวิจัยกลุ่มแรกที่ใช้ยานี้ทดลองรักษาผู้ป่วยจิตเภท คือ Delay และ Deniker (1952) ตั้งแต่นั้นมาได้มีการศึกษาผลทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยานี้อย่างมากมาย ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า Chlorpromazine มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง (1-4) ฤทธิ์ที่ทราบกันดีอย่างหนึ่งได้แก่ฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่ง (5-7) ซึ่งการออกฤทธิ์แบบนี้มีผู้นำไปอธิบายผลของยาในการรักษาโรค

จิตเภท โดยมีสมมุติฐานว่า การที่ยารักษาโรคจิต (Antipsychotics) มีผลในการบำบัดรักษาโรคจิตเภทนั้น เนื่องจากมันมีฤทธิ์กีดการนำสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง (7,8) สมมุติฐานนี้ได้รับความสนใจมาก เพราะความเข้มข้นของยารักษาโรคจิตที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่งมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเลือด ที่มีผลบำบัดโรคจิตเภท (7)

การศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยารักษาโรคจิตที่มีต่อเส้นประสาทนอกสมอง ได้มีผู้รายงานไว้บ้างแล้ว แต่รายงานส่วนใหญ่มักเป็นการศึกษาใน Squid giant axon (5,9) และในเส้นประสาทของกบ (10) การศึกษาเกี่ยวกับผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทนอกสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมยังนับว่ามีน้อย ดังนั้น การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลของ Chlorpromazine ที่มีต่อเส้นประสาท Sciatic และ Phrenic ของหนูขาว ซึ่งมีขนาดหรือเส้นผ่าศูนย์กลางต่างกัน และเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาที่กีดการนำสัญญาณประสาท กับความเข้มข้นของยาที่มีรายงานในพลาสมาของผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการทดลอง

สัตว์ทดลอง ใช้หนูขาว (Albino rat) ตัวผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม ซึ่งเพาะพันธุ์และเลี้ยงในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน ที่ศูนย์เลี้ยงสัตว์ทดลอง คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารละลายและยาที่ใช้ ยาและสารเคมีที่ใช้ในการทดลองทั้งหมดนี้เป็น Analytic chemical grade

สารละลายที่ใช้ในการทดลองทุกครั้ง ได้แก่ Tyrode solution ซึ่งประกอบด้วยสารเคมีต่อไปนี้ 137 mM NaCl, 0.5 mM MgCl₂, 3 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 0.4 mM NaH₂PO₄, 20 mM NaHCO₃ และ 6 mM glucose สารเหล่านี้ละลายในน้ำกลั่น และรักษาให้มี pH 7.4 อยู่เสมอ โดยการเติม 10% HCl

ยาที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ Chlorpromazine hydrochloride ซึ่งจะถูกทำให้ละลายใน Tyrode solution

การเตรียมผ่าตัดเส้นประสาทของหนู

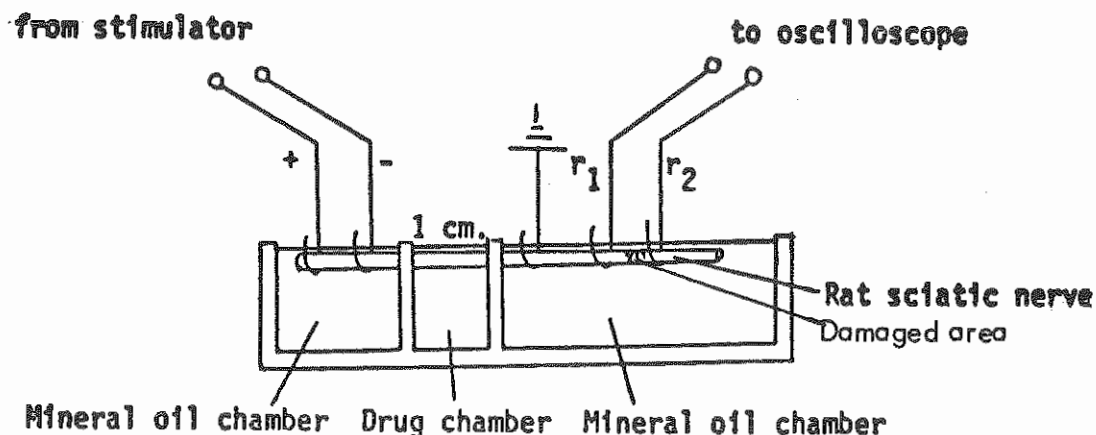
วิธีการผ่าตัดและทดลองศึกษาการทำงานของเส้นประสาทหนู ได้ดัดแปลงวิธีการมาจาก Kuperman และ Okamoto ที่ได้รายงานไว้เมื่อปี ค.ศ. 1966 (11) ซึ่งวิธีการพอสรุปย่อๆ ดังต่อไปนี้

หนูขาว (Albino rat) ตัวผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม ถูกทำให้สงบโดยฉีด Sodium pentobarbital 50 mg/kg เข้าที่ช่องท้อง พอหนูสลบก็ผ่าตัดแยก Sciatic หรือ Phrenic nerve ออกมาแช่ไว้ใน Tyrode solution ซึ่งควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37±1°C และปรับ pH ประมาณ 7.4

การสังเกตและบันทึกขนาดของ Compound action potential, Conduction velocity และ Spontaneous activity

หลังจากแช่ใน Tyrode solution ประมาณ 10 นาที Sciatic หรือ Phrenic nerve จะถูกนำไปวางบน Electrodes ที่แช่อยู่ใน Three-compartment chamber ซึ่งมีการควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ด้วยเครื่อง B. Braun Melsungen เมื่อต้องการบันทึกผลจากการทดลองในขณะที่ยังไม่ได้ใส่ยา Compartment กลางของ Chamber ซึ่งมีความกว้างประมาณ 1 ซม. จะบรรจุด้วย Tyrode solution แต่ถ้าต้องการศึกษาฤทธิ์ของยา Compartment กลางจะบรรจุยาที่ได้ละลายใน Tyrode solution ส่วน Compartment สองข้างที่เหลือนั้นบรรจุ Mineral oil

รูปที่ 1. Compound action potential จะเกิดขึ้นโดยการกระตุ้น Sciatic nerve ด้วยกระแสไฟฟ้าซึ่งมาจาก Square wave stimulator ความต่างศักย์ (Voltage) ที่ใช้กระตุ้นมีค่า Supra maximal สำหรับ A fibers อนึ่งในการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อขนาดของ Action potential จำเป็นต้องบันทึก Action potential แบบ Monophasic action potential ซึ่งสามารถทำได้โดยการทำลายเส้นประสาทส่วนที่อยู่ระหว่าง Bipolar distal recording electrodes



รูปที่ 1 แสดงภาพของ Three-compartment chamber และการจัด Electrodes ที่ใช้ในการทดลองเส้นประสาท Sciatic ของหนูขาว

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อเส้นประสาทโดยไม่ต้องกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าเพื่อดูว่ายานั้นมีฤทธิ์ทำให้เกิด Spontaneous activity หรือไม่ก็สามารถทำได้โดยวิธีการเดียวกันคือวางเส้นประสาทที่ผ่าตัดมาแล้วไว้บน Electrodes เหล่านั้นบันทึกขนาดของ Base line (noise) ก่อนใส่ยาและหลังจากใส่ยา (ที่ Compartment กลาง) ถ้าวัดขนาด (Amplitude) ของ Base line มีค่ามากขึ้นแสดงว่ายานี้ทำให้เกิด Spontaneous activity ขนาดของ Spontaneous activity และ Monophasic action potential จะถูกขยายด้วยเครื่อง Preamplifier แล้วถูกส่งไปยัง Cathode-ray oscilloscope ปรากฏเป็นภาพบนจอซึ่งสามารถวัดและบันทึกภาพได้

ก่อนการทดสอบฤทธิ์ของยาทุกครั้งจะต้องบันทึก Amplitude ของ Base line (μV) และ Monophasic action potential (mV) สังเกตรูปร่างของ Action potential และวัด Latent period เพื่อคำนวณหา Conduction velocity ทุก 5 นาทีเป็นเวลาประมาณ 15-20 นาที ระยะเวลานี้เรียกว่า Control period อนึ่งในการทดลองฤทธิ์ของยาหรือของสารเคมีใดๆ ที่ความเข้มข้นหนึ่งๆ จะใช้เส้นประสาทประมาณ 10 เส้น และเส้นประสาทเส้นหนึ่งใช้ทดสอบฤทธิ์ของยาหรือสารเคมีเพียงความเข้มข้นเดียวเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยทั้งหมด (Amplitude ของ Compound action potential และ Amplitude ของ Spontaneous activity) จะบันทึกเป็น % Control โดยมีสูตรในการคำนวณดังนี้

$$\% \text{ Control} = \frac{\text{Response}}{\text{Control}} \times 100$$

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัย บางทีแสดงในรูปของ Dose-response curve หรือ Time action curve และตาราง ซึ่งแต่ละจุดหรือแต่ละค่าที่แสดงเป็นค่าของ Means $\pm$ S.E. ส่วน Regression lines สำหรับ Dose-response curves จะหาโดยวิธีของ "Least square" ค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Significance of differences) คำนวณโดยใช้ Student's t-test

ผลการทดลอง

1. การศึกษาการทำงานของเส้นประสาท Sciatic ของหนู

การทดลองนี้ได้ศึกษาโดยใช้เส้นประสาท Sciatic ของหนูจำนวน 12 เส้น และ

ให้แต่ละเส้นแช่ใน Three-compartment chamber ที่มี Tyrode solution เป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง บันทึกค่าต่าง ๆ ทุก 5 นาที ตามวิธีที่กล่าวไว้ข้างต้น ผลการทดลองปรากฏว่าค่า Amplitude ของ Base line (μV) และ Amplitude ของ Compound action potential (mV) หลังจากแช่เส้นประสาท Sciatic ใน Tyrode solution นาน 15, 30, 45 และ 60 นาที มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.5$) ตารางที่ 1 นอกจากนี้อาจจะเร็วในการนำสัญญาณก็มีค่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นตลอดการวิจัยนี้ค่า Control จะเป็นค่าที่วัดได้หลังจากแช่เส้นประสาท ใน Three-compartment chamber นาน 15 นาที ซึ่งระยะเวลานี้จะเรียกว่า Control period

ตารางที่ 1 แสดงค่า Amplitude ของ Compound action potential (mV) และ Base line (μV) หลังจากแช่เส้นประสาท Sciatic ใน Tyrode solution ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน

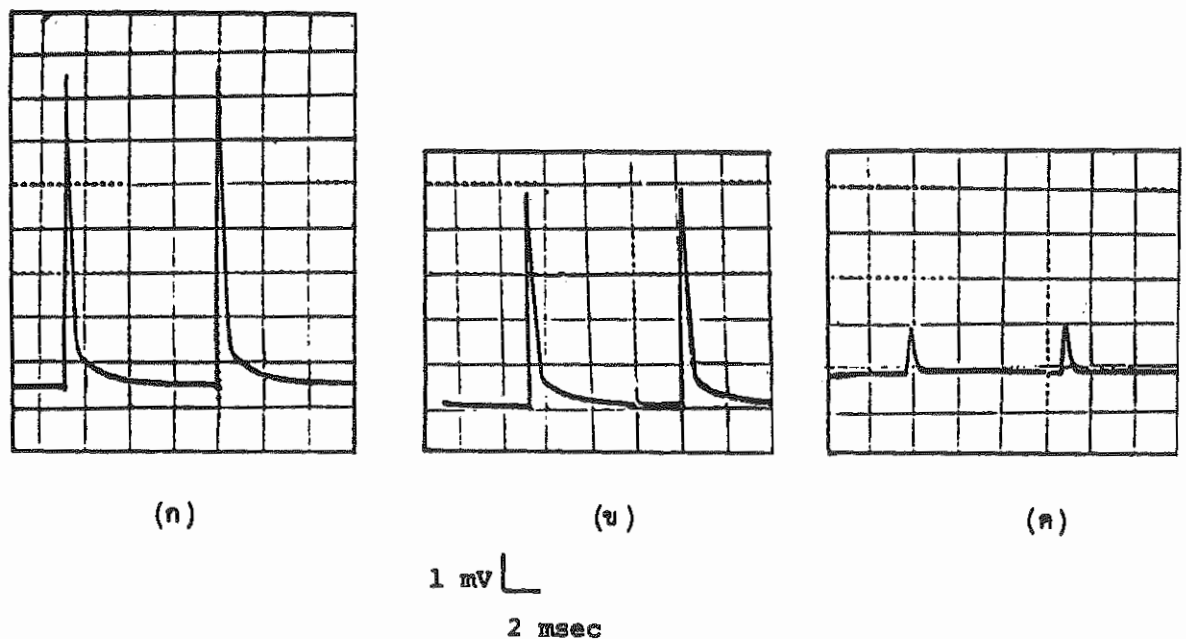
Time (min)	Amplitude of compound action potential (mV) *	Amplitude of base line (μV) *
0	8.25 ± 1.18	62.14 ± 6.55
5	8.78 ± 1.14	61.67 ± 9.87
10	9.15 ± 1.09	57.51 ± 4.98
15	9.36 ± 1.01	53.67 ± 6.89
20	$9.45 \pm 0.99^{**}$	$52.75 \pm 9.17^{**}$
25	$9.63 \pm 1.05^{**}$	$51.43 \pm 4.81^{**}$
30	$9.52 \pm 0.89^{**}$	$49.67 \pm 5.03^{**}$
45	$9.17 \pm 1.12^{**}$	$50.35 \pm 6.27^{**}$
60	$8.95 \pm 1.07^{**}$	$48.97 \pm 4.05^{**}$

* เป็นค่า Mean $\pm$ S.E. ที่ได้จากเส้นประสาท Sciatic จำนวน 12 เส้น

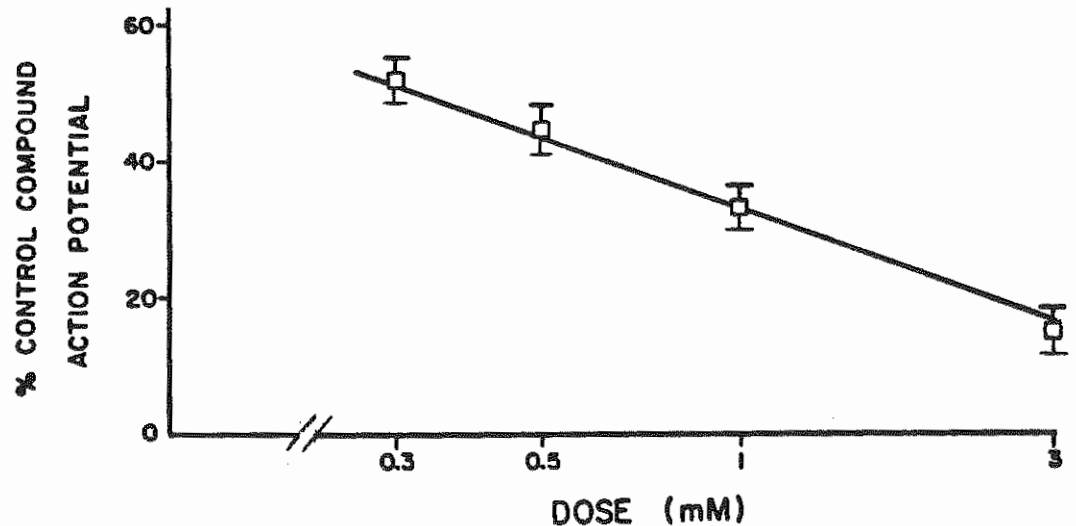
** มีค่าไม่แตกต่างจากเมื่อเวลา 15 นาที ($P > 0.5$)

2. ผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาท Sciatic ของหนู

หลังจาก Control period ศึกษาฤทธิ์ของยา Chlorpromazine ในขนาดของยาต่างๆ ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM โดยแทนที่ Tyrode solution ใน Compartment กลางของ Chamber ด้วย Tyrode solution ที่มี Chlorpromazine ขนาดยาหนึ่งๆ ละลายอยู่ ผลการวิจัยพบว่าทุกๆ ขนาดหรือความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ (0.3, 0.5, 1 และ 3 mM) มีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential ดังแสดงในรูปที่ 2 และรูปที่ 3 ซึ่งการออกฤทธิ์นี้ขึ้นกับความเข้มข้นของยา Chlorpromazine ในขนาดต่ำๆ จะลด Amplitude ของ Action potential เพียงเล็กน้อย แต่ถ้าให้มียาในขนาดสูงก็จะมีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential ได้มาก นอกจากนี้ทุกๆ ขนาดของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ยังสามารถลดความเร็วในการส่งสัญญาณประสาท (Conduction velocity) แต่ไม่ทำให้เกิด Spontaneous activity



รูปที่ 2 แสดงผลของ 0.5 mM Chlorpromazine ในการลด Amplitude ของ Compound action potential ใน Sciatic nerve (ก) ก่อนให้ยา (ข) 15 นาทีหลังจากให้ยา (ค) 40 นาทีหลังจากให้ยา



รูปที่ 3 แสดง Semilogarithmic plots ของ Chlorpromazine ที่ความเข้มข้นต่างๆ กับผลของยาในการลด Amplitude ของ Compound action potential ในเส้นประสาท Sciatic ของหนู หลังจากให้ยา 25 นาที

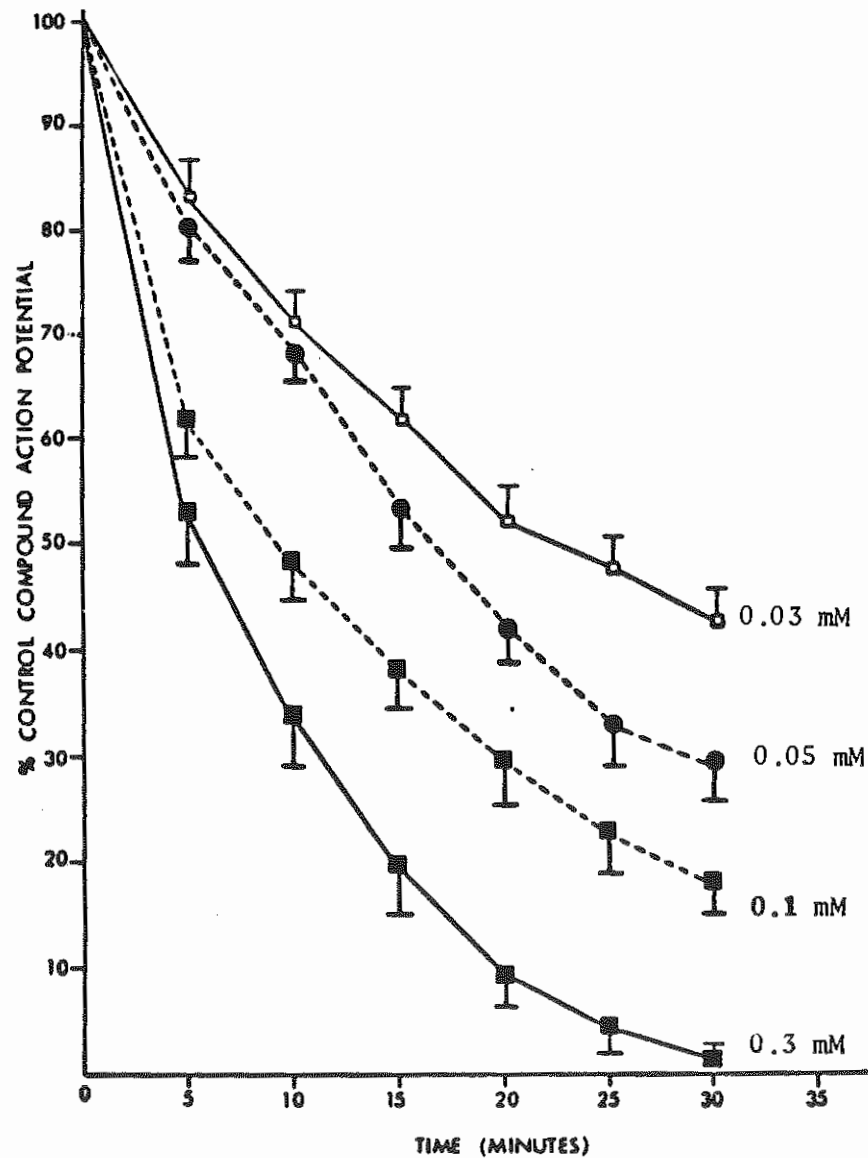
3. ผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาท Phrenic ของหนู

การทดลองนี้ได้ศึกษาผลของ Chlorpromazine ในความเข้มข้น 0.03, 0.05, 0.1 และ 0.3 mM โดยให้ยาละลายใน Tyrode solution เช่นเดียวกับการทดลองแรก ผลการวิจัยพบว่าทุกๆ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้มีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential ในเส้นประสาท Phrenic ของหนูอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$)

รูปที่ 4 และการออกฤทธิ์ขึ้นกับความเข้มข้นของยา อนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลการทดลองในเส้นประสาท Sciatic แล้ว ปรากฏว่า เส้นประสาท Phrenic จะไวต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine มากกว่าเส้นประสาท Sciatic ประมาณ 10 เท่า

วิจารณ์

โดยเหตุที่เส้นประสาทในระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่จะมีขนาดเล็กกว่าเส้นประสาท Sciatic มาก การที่จะผ่าตัดแยกเส้นประสาทเหล่านี้มาทดสอบฤทธิ์ของยาเช่นเดียวกับที่ได้ทดลองกับเส้นประสาท Sciatic นั้นย่อมเป็นไปไม่ได้ ดังนั้นจึงต้องศึกษาทางอ้อม โดยศึกษาผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทที่มีขนาดหรือเส้นผ่าศูนย์กลางต่างกัน เช่น เส้นประสาท Sciatic (ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลาง $\approx 16 \mu$) และเส้นประสาท Phrenic (ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลาง $\approx 10 \mu$) เพื่อนำผลที่ได้ไปเปรียบเทียบและคาดคะเนฤทธิ์ของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทในสมอง เช่นเส้นประสาท Dopaminergic (ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลาง $\approx 0.2 \mu$)



รูปที่ 4 แสดงผลของ Chlorpromazine ที่ความเข้มข้น 0.03, 0.05, 0.1 และ 0.3 mM ในการลด Amplitude ของ Compound action potential ในเส้นประสาท Phrenic ของหนูขาวที่ระยะเวลาต่างๆ

ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า Chlorpromazine เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการกีดการนำสัญญาณประสาทในเส้นประสาท Sciatic ของหนู ทุกๆ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM มีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential และลดความเร็วในการนำสัญญาณประสาทอย่างมีนัยสำคัญ และการออกฤทธิ์ขึ้นกับความ

เข้มข้นของยา ยานี้ออกฤทธิ์นานและระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ (Onsets) ค่อนข้างช้า ตัวอย่างเช่น 0.5 mM Chlorpromazine จะใช้เวลาประมาณ 17 นาทีจึงสามารถลด Amplitude ของ Action potential ลงไป 50% การที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากไม่ได้แยกเอา Tissue sheath ออก เพราะ เมื่อเอาออกแล้วแม้การออกฤทธิ์ของยาจะเร็วขึ้นแต่ก็มีผลเสียทำให้เส้นประสาทตายเร็ว

อนึ่ง เมื่อนำเส้นประสาทที่กำลังทดสอบฤทธิ์ของ Chlorpromazine ไปแช่ใน Tyrode solution ที่ไม่มียาละลายอยู่ปรากฏว่า Amplitude ของ Action potential จะสูงขึ้นเท่ากับปกติก่อนให้ยา แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine เป็นแบบกลับปามา ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองที่กระทำในเส้นประสาท Phrenic ของหนู

ความเข้มข้นของ Chlorpromazine มีผลลดการนำสัญญาณของเส้นประสาท Phrenic มีค่าต่ำกว่าที่ใช้กับเส้นประสาท Sciatic ประมาณ 10 เท่า แสดงว่าเส้นประสาท Phrenic มีความไวต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine มากกว่าเส้นประสาท Sciatic ประมาณ 10 เท่า ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากเส้นประสาท Phrenic มีเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่าและมีเยื่อ Myelin บางกว่าเส้นประสาท Sciatic (7-12) ผลการทดลองนี้ช่วยยืนยันรายงานวิจัยของคนอื่นๆ ที่ว่า การออกฤทธิ์ต่อเส้นประสาทของยาชาเฉพาะแห่ง เช่น Chlorpromazine ฯลฯ นอกจากจะขึ้นกับขนาดของยาแล้วยังขึ้นกับเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นประสาทและความหนาของ Myelin (12,13) เส้นประสาทที่มีขนาดเล็กจะมี Myelin lamellation บาง (14) ยาชาในความเข้มข้นต่ำๆ ก็สามารถกดการทำงานของเส้นประสาทเล็กๆ ได้ (12) ถ้านำผลที่ได้จากการทดลองนี้ไปเปรียบเทียบกับผลของ Chlorpromazine ที่อาจมีต่อเส้นประสาทในสมอง เช่น เส้นประสาท Dopaminergic ซึ่งมีขนาดเล็กมาก เส้นประสาทในสมองเหล่านี้ก็น่าจะไวต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine

Chlorpromazine นับว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้ยาสูง ขนาดของยาที่ใช้ อาจใช้ได้ตั้งแต่ 100-1,800 ม.ก./วัน ผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยทั่วไปจะได้รับยานี้ในขนาด 400-800 ม.ก./วัน ซึ่งเป็นขนาดของยาที่พอเหมาะในการบำบัดโรคจิตเภท (15) แต่นับว่ามีขนาดสูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่ง ฉะนั้นอาจมีผู้สงสัยว่าขนาดของยาที่ใช้รักษาโรคจิตเภทจะมีผลต่อเส้นประสาทอื่นๆ นอกสมองหรือไม่ ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าหลังจากผู้ป่วยรับประทาน Chlorpromazine แล้วยานี้จะถูกทำลายในขณะที่ดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร นอกจากนี้ อาจถูกทำลายที่ตับ (16) ดังนั้น เมื่อวัดระดับของยาในพลาสมาโดยใช้ Gas liquid chromatography ปรากฏว่ามีค่าประมาณ 50-300 ng/ml (15) เมื่อปี ค.ศ. 1973 Rivera - Calimlim (17) และเพื่อนร่วมงานของเขาได้รายงานว่าระดับของ Chlorpromazine ในพลาสมาต่ำกว่า 30 ng/ml จะไม่มีผลในการรักษา ถ้าสูงประมาณ 150-300 ng/ml หรือมากกว่านี้จึงจะมีประสิทธิภาพดีในการบำบัดโรคจิตเภท แต่ถ้าระดับของยาสูงมากประมาณ 750-1,000 ng/ml จะเป็นอันตรายอาจทำให้มือเท้าสั่นและเกิดอาการชักได้

ในปี ค.ศ.1972 Sakalis(18) และเพื่อนร่วมงานของเขาได้รายงานไว้ว่า ผู้ป่วยโรคจิต-
เภทที่รับประทาน Chlorpromazine 600 ม.ก./วัน ปรากฏว่ามีความเข้มข้นของยาในพลาสมา
ประมาณ 0.3 μ M. ซึ่งความเข้มข้นนี้มีค่าเท่ากับ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่อาจยับยั้งการ
นำสัญญาณประสาทของเส้นประสาท Dopaminergic ในสมองซึ่งเส้นประสาทเหล่านี้มีขนาดเล็กมาก
(ประมาณ 0.2 μ) และมีความสำคัญต่อพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรคจิตเภท ดังนั้นจึงมีสมมติฐานว่า
Chlorpromazine อาจออกฤทธิ์ยับยั้งโรคจิตเภทโดยกีดขวางการนำสัญญาณในสมอง (7,8) แต่ความ
เข้มข้นของ Chlorpromazine ในพลาสมาจะไม่สูงพอที่จะมีผลต่อเส้นประสาทอื่นๆ ที่อยู่นอกสมอง
เพราะเส้นประสาทเหล่านี้มีขนาดใหญ่กว่ามาก ตัวอย่าง เช่น เส้นประสาท Phrenic ของหนูมีเส้น
ผ่าศูนย์กลางประมาณ 10 μ และของ Sciatic ประมาณ 16 μ (ดูเอกสารอ้างอิง 7) ความเข้มข้นต่ำสุดของ
Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ได้แก่ 0.03 mM จึงจะมีผลลดการนำสัญญาณประสาทของเส้น
ประสาท Phrenic และเมื่อเพิ่มขึ้น 10 เท่า คือความเข้มข้น 0.3 mM จึงจะมีผลต่อเส้นประสาท
Sciatic ของหนู ทั้งเส้นประสาท Sciatic และ Phrenic อาจเป็นตัวแทนของเส้นประสาทอื่นๆ
ที่อยู่นอกสมอง ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่มีผลต่อเส้นประสาทนอกสมองเหล่านี้มีค่า
สูงกว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาของผู้ป่วยหลายเท่า

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยและภาควิชา
เภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่อำนวยความสะดวกให้งานวิจัยดำเนินไปด้วยดี
และคุณสุภา แสงอุบล ที่ได้กรุณาพิมพ์ต้นฉบับของผลงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kessler, K.A. and Waletzky, J.P. Clinical use of the antipsychotics. Am. J. Psychiatry. 138: 202-209, 1981.
2. Davis, J.M. and Casper, R. Antipsychotic drugs : Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 14: 260-282, 1977.
3. Hollister, L.E. Human pharmacology of antipsychotic and antidepressant drugs. Ann. Rev. Pharmacol. 8: 491-516, 1968.
4. Goodman, L.S. and Gilman, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed. Macmillan Co., New York, 1980.

5. Gruener, R. and Narahashi, T. The mechanism of excitability blockade by chlorpromazine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181: 161-170, 1972.
6. Seeman, P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol. Rev.* 24: 583-655, 1972.
7. Seeman, P., Chau-Wong, M. and Lee, T. Dopamine receptor-block and nigral fiber impulse-blockade by major transquilizer. *Fed. Proc.* 33: 246, 1974.
8. Kwant, W.O. and Seeman, P. Chlorpromazine absorption to brain regions. *Biochem. Pharmacol.* 20: 2089-2091, 1971.
9. Rosenberg, P. and Bartels, E. Drug effects on the spontaneous electrical activity of the squid giant axon. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 155: 532-544, 1976.
10. Kuperman, A.S. and Okamoto, M. A comparison between the effects of tetraethylammonium and triethylammonium of frog neuromuscular transmission. *Brit. J. Pharmacol.* 26: 218-228, 1966.
12. Staimann A. and Seeman, P. The impulse-blocking concentrations of anesthetics, alcohols, anticonvulsants, barbiturates, and narcotics on phrenic and sciatic nerves. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 535-550, 1974.
13. Mather, L.E. and Cousins, M.J. Local anesthetics and their current clinical use. *Drugs.* 18: 185-205, 1979.
14. Friede, R.L. and Samorajski, T. Relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibres of vagus and sciatic nerve of mice. *J. Comp. Neurol.* 130: 223-232, 1967.
15. Rivera-Calimlim, L., Nasrallah, H. and Strauss, J. Clinical response and plasma levels: Effect of dose, Dosage schedules, and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. *Am. J. Psychiatry.* 133: 646-652, 1976.
16. Comar, D., Zarifian, E., Verhas, M., Soussaline, F., Maziere, M., Berger, G., Loo, H., Cuche, H., Kellershohn, C. and Deniker, P. Brain distribution and kinetics of ¹⁴C-Chlorpromazine in Schizophrenics: Position emission tomography studies" *Psychiatry Research* 1: 23-29, 1979.

17. Rivera-Calimlim, L., Castaneda, L. and Lasagna, L. Effects of the mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 14: 978-986, 1973.
18. Sakalis, G., Curry, S.H., Mould, G.P. and Ladder, M.H. Physiologic and clinical effects of chlorpromazine and their relationship to plasma level. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13: 931-946, 1972.

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

Call for Papers

Thai Journal of Pharmacology intends to publish both original and review articles in all fields of pharmacology and related disciplines. General article, points of view, letter to editor, and book review will also be published at the discretion of the Editor. Manuscript will be reviewed by the editorial board or by invited referees; the author will be notified of any change or suggestion for the revision before final typing and publishing. A total of 25 reprints of each paper will be provided free of charge to the author. There will be no page charge.

The papers are published in Thai or English. Manuscript of original article, case report, short communication and review article must contain a SUMMARY in English. The title page should be a separate sheet, bearing title, full name (s) of author(s), address(es), and a footnote of correspondence if it is not clear from the above. References should be given as number in order of citation in the text. Figures and tables, if are not to be reduced, should not exceed 15 x 20 cm (the typing area of the Journal). The manuscript should be sent to Borpit Klangkalya, Ph.D. Editor: Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.
