



วารสารเภสัชวิทยา THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 14

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

27-28 เมษายน 2535

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

ISSN 0125-3832

ปีที่ 13, ม.ค. - ธ.ค. 2534

Vol. 13, Jan. - Dec. 1991



ROFERON-A[®]

interferon alfa-2a

In oncology and virology

Brief Prescribing Information. Indications: For use as single agent in treatment of hairy cell leukaemia. AIDS-related Kaposi's sarcoma, recurrent or metastatic renal cell carcinoma and in the treatment of adult, chronic active hepatitis B. **Dosage Adults. Hairy cell leukaemia** - induction dose: 3×10^6 IU i.m. intramuscularly daily for 16-24 weeks; maintenance dosage: 3×10^6 IU i.m. or s.c. three times per week. S.c. route permissible in presence of thrombocytopenia (platelets $<50,000$) or risk from bleeding. **AIDS-related Kaposi's sarcoma** - Induction dose: 36×10^6 IU intramuscularly daily for 4-10 weeks; maintenance dosage: 36×10^6 IU intramuscularly three times per week. Assess value of continued therapy after 30-90 days. **Recurrent or metastatic renal cell carcinoma** - Induction dose: escalation from 3×10^6 IU daily to maximally 36×10^6 IU daily over 10-12 weeks; maintenance dosage: $18-36 \times 10^6$ IU three times per week. Doses to be given by s.c. (doses up to 18×10^6 IU) or i.m. (doses up to 36×10^6 IU) injection. **Chronic active hepatitis B** - Induction dose $2.5-5 \times 10^6$ IU/m² body surface area subcutaneously three times per week for 4-6 months, with dose adjustments according to response of viral activity markers and to tolerance to treatment. Consider discontinuation if no clinical response after 3-4 months. Modify dose according to toxicity or pre-existing reduced bone marrow function. **Elderly:** Use with caution as possibly more susceptible to side-effects. **Children:** Safety and efficacy not yet established. **Administration:** Reconstitute powder with 1 ml Water for Injections B.P. Reconstituted solution stable for 24 hours in a refrigerator (2-8°C). Roferon-A is for deep intramuscular or subcutaneous injection (see dosage recommendations). Vary site for repeated injections. **Contraindications** Known hypersensitivity to interferons; severe pre-existing cardiac disease; severe renal and/or hepatic impairment; epilepsy and/or compromised CNS function; chronic active hepatitis associated with advanced, decompensated liver cirrhosis or with concomitant or recent immunosuppressive therapy (excluding short term 'steroid withdrawal'). **Pregnancy** should be avoided (contraception in fertile males and females). No direct evidence of teratogenicity but possible abortifacient effect at high doses in rhesus monkeys. Administer to expectant mother only if likely benefit exceeds potential risk to foetus. Effect on human lactation and ability to enter breast milk unknown. **Precautions** For use under supervision of appropriate specialist. Close monitoring of renal/hepatic functions in patients with existing mild to moderate dysfunction. Extreme caution in patients with cardiac/pulmonary dysfunction. Periodic tests to include neurosensory

monitoring and blood counts (before and during treatment). Kaposi's sarcoma lesions frequently recur on stopping therapy. Clinical efficacy not demonstrated in chronic hepatitis with associated human immunodeficiency virus infection. Possible impairment of reaction time performing skilled tasks, e.g. driving. **Drug Interactions** Potential for drug interaction following concomitant administration of CNS drugs and those metabolised by oxidative enzymes. Concurrent use of neurotoxic, haemotoxic, or cardiotoxic drugs may increase toxicity of interferon in these systems. **Side-effects and Adverse Reactions** Influenza-like symptoms (alleviated by paracetamol); severe anorexia and weight loss; CNS symptoms (rarely convulsions or severe somnolence and coma); peripheral sensory and motor neuropathies; gastro-intestinal upsets (reactivation of peptic ulcer and gastro-intestinal bleeding reported rarely); transient blood pressure fluctuations, oedema, cyanosis, arrhythmias and palpitations, rarely myocardial infarction, cerebro-vascular accident, congestive heart failure, pulmonary oedema and cardiorespiratory arrest; altered liver function tests; rare reports of decreased renal function; leucopenia and thrombocytopenia (severe changes usually normalise within 7-10 days of stopping treatment); electrolyte disturbances (generally with anorexia or dehydration); mucocutaneous reactions (infrequently irregularities in animal studies: inconsequential hypocalcaemia; elevated serum glucose. **Presentations** One vial containing 18 million IU accompanied by one ampoule of 1 ml Water for Injections B.P. as solvent. One vial containing 9 million IU accompanied by one ampoule of 1 ml Water for Injections B.P. as solvent. One vial containing 9 million IU accompanied by one ampoule of 1 ml Water for Injections B.P. as solvent.

Full details on composition, indications, contraindications, side effects, dosage and precautions are available on request.
Roche Thailand Ltd.
280 New Road, Bangkok 10100 Thailand Tel. 2211121-5, 2216181-4

Roche



สมาคมเภสัชวิทยา แห่งประเทศไทย

THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC
SOCIETY OF THAILAND

วัตถุประสงค์ของสมาคม

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

คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.โกมล เพ็งศรีทอง

พล.ท.พิศาล เทพสิทธิ์า

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต

ศ.นพ.ประเวศ วะสี

ศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร

ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ

รศ.ดร.จิรวัดม์ สดawangศ์วิวัฒน์

รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ

รศ.ดร.จุฑามาศ ลัดยวิวัฒน์

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา ทุกสถาบัน

คณะกรรมการบริหาร

2533-2534

EXECUTIVE COMMITTEE

1990-1991

นายก	รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ
อุปนายก	รศ.นสพ.ดาณิศ ทวีตยานนท์
ผู้รั้งตำแหน่งนายก	ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี
เลขาธิการ	รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน
เหรัญญิก	รศ.ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา
ปฎิคม	ผศ.ดร.ไพฑูรย์ สังวรินทะ
นายทะเบียน	รศ.จันทน์ อธิพานิชพงศ์
กรรมการวิชาการ	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
บรรณาธิการวารสาร	พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
กรรมการ	รศ.นพ.กรุโกร เจนพานิชย์
	รศ.ดร.เมธี สรรพานิช
	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.ดร.จกมล เทียงดาห์
	ดร.ชวนี ทองโรจน์
	รศ.แขวงเกียรติ แสงศิรินาวิน
President	Prasan Dhumma-Upakorn
Vice-President	Danis Davitayananta
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	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 13 พ.ศ. 2534

Vol. 13, 1991

บรรณาธิการ

EDITOR

พ.อ.ดร. บพิตร กลางกัลยา

Borpit Klangkalya, Ph. D.

คณะบรรณาธิการ

EDITORIAL BOARD

รศ.ดร.ประสาน อรรคมุขกรณ

Prasan Dhumma-Upakorn, Ph. D.

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

Chaichan Sangdee, Ph. D.

รศ.ดร.ปิติ ทฤษฎิคุณ

Piti Trisdikoon, Ph. D.

พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์

Dhasanai Suriyachan, Ph. D.

ผศ.ดร.ยุพิน สังวรินทะ

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.กรรทอง ยูถาวร

Krongtong Yoovathavorn, Ph. D.

ผศ.ดร.มุกดา จิตต์เจริญธรรม

Muckda Chitcharoenthum, Ph. D.

ผู้จัดการ

MANAGER

พ.ด.หญิง นิสามณี สัตยابัน

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

การประชุมวิชาการประจำปี / Annual Scientific Meeting

- 1 **กำหนดการ**
- 3 **สารจากนายกสมาคม เภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย**
- 4 **รายนามกรรมการที่ปรึกษา และกรรมการจัดการประชุม**
- 7 **คำกล่าวรายงานของประธานจัดการประชุม**
- 9 **Feedback studies from/to clinical aspect in point of pharmacological view**
Prof. T. Uchiyama
- 12 **บทคัดย่อในการประชุมวิชาการ**
- 21 **มนุษยสัมพันธ์ในการบริหารงาน**
ผศ.ทวี ธนตระกูล
- 29 **ยาเก่า มาเข้าใจกันใหม่**
ศ.นพ.ธาดา ชีบอินชอย
- 31 **Clinical applications of granulocyte colony stimulating factors (GCSF)**
Prof. M.J. Humphry
- 33 **Drug treatment of peptic ulcer**
รศ. นพ. บัญชา โอวาทฬารพร
- 43 **Drugs used in peptic ulcers**
ผศ.นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม

รายงานวิจัย / Original Article

- 57 **Age-related changes in 5-HT₂ serotonin receptor on human platelets**
Chanchira Limthavon, Anan Srikiatkachorn, Naiphinich Kotchabhakdi and Piyarat Govitrapong

กำหนดการประชุมวิชาการประจำปี
สมาคมเภสัชวิทยานแห่งประเทศไทย ครั้งที่ ๑๔

๒๗ - ๒๘ เมษายน ๒๕๓๕

ณ ห้องบรรยาย NML 2-3 คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

วันจันทร์ที่ ๒๗ เมษายน ๒๕๓๕

๐๘.๓๐-๐๙.๐๐ ลงทะเบียน

๐๙.๐๐-๐๙.๑๕ พิธีเปิด

โดยอธิการบดี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

๐๙.๑๕-๑๐.๑๕ อภิปรายเรื่อง Feedback studies from/to clinical aspect in point of pharmacological view

โดย Professor T. Uchiyama

๑๐.๑๕-๑๐.๓๐ พักรับประทานน้ำชา

๑๐.๓๐-๑๒.๐๐ การเสนอผลงานวิชาการ

๑๒.๐๐-๑๓.๐๐ พักรกลางวัน

๑๓.๐๐-๑๔.๐๐ ประชุมธุรการสมาคมเภสัชวิทยานแห่งประเทศไทย

๑๔.๐๐-๑๕.๐๐ การบรรยายเรื่องการทำงานอย่างมีความสุข

โดย ผศ. ทวี ธนตระกูล

Prof. Homphray

๑๕.๐๐-๑๕.๑๕ พักรับประทานน้ำชา

๑๕.๑๕-๑๖.๐๐ การอภิปรายหมู่เรื่อง AIDS: Update Status

โดย นพ.ถาวรณ อึ้งชูศักดิ์ และ นพ.เจนภา จงไพบูลย์วัฒนะ

๑๖.๓๐-๒๒.๐๐ งานเลี้ยงรับรอง

วันอังคารที่ ๒๘ เมษายน ๒๕๓๕

๐๘.๓๐-๑๐.๓๐ การอภิปรายหมู่เรื่อง Rational drug use in cardiovascular diseases

โดย ศ.นพ.ธาดา ยิบอินซอย รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์

และ รศ.ดร. ประกร จูฑะพงษ์

๑๐.๓๐-๑๐.๔๕ พักรับประทานน้ำชา

๑๐.๔๕-๑๒.๐๐ การอภิปรายหมู่ (ต่อ)

๑๒.๐๐-๑๓.๐๐ พักรกลางวัน

๑๓.๐๐-๑๔.๐๐ การอภิปรายเรื่อง Clinical Applications of Granulocyte Colony Stimulating Factors (GCSF)

โดย Professor M.J. Humphry

Prof. M.J. Humphry

๑๔.๐๐-๑๕.๐๐ การอภิปรายหมู่เรื่อง Drugs used in peptic ulcers

โดย ดร. มยุรี ดันติสริยะ รศ. นพ. บัญชา โอวาทพารพร

และ ผศ. นพ. อุทัย แก้วเย็น

๑๕.๐๐-๑๕.๑๕ พักรับประทานน้ำชา

๑๕.๑๕-๑๖.๓๐ อภิปรายหมู่(ต่อ)

๑๖.๓๐ พิธีปิด

โดย นายกสมาคมเภสัชวิทยานแห่งประเทศไทย

บทคัดย่อ ที่นำเสนอในที่ประชุม

- 12 RELATIONSHIP BETWEEN CAFFEINE CONCENTRATIONS IN SERUM AND SALIVA IN NORMAL VOLUNTEERS.
Phavichitr N , Poovorawan Y , Itthipanichpong C .
- 13 A COMPARATIVE STUDY OF SKIN TOLERANCE AFTER USING ESTRADIOL PATCH AND GEL IN THAI POSTMENOPAUSAL WOMEN.
S. Chompootawee, P. Sentrakul, P. Tasanapradit, S. Sintupak, M. Tanthakayoon, N. Dusitsin
- 14 RADIOPROTECTIVE ACTIVITY OF CuDIPS IN RATS.
Dhasanai Suriyachan , Supen Patarakitvanit , Pichit Ratananakorn, Charlie Kanistachart
- 15 A STUDY OF SOME MEDICINAL PLANTS EFFECTIVE AGAINST ORAL STREPTOCOCCUS SPP.
Amphawan Apisariyakul , P. Wannareumol , T. Watanakitwichai and S. Apisariyakul
- 16 ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MUCUS MUCIN EXCRETED FROM SNAIL "Achatina fulica Bowdich 1822".
Nison Sattayasai, Suwanna Niamsanit, Jintana Sattayasai and Nuntavun Riddech
- 17 BLUE MOUSE IN PHARMACOLOGICAL TESTING.
Muckda Chitcharoenthum
- 18 ISOMERS' INTERACTION OF ISOPROTERENOL IN THEIR PROPER ACTIONS ON THE CARDIAC BETA-ADRENOCEPTORS IN VIVO AND IN VITRO.
Wibool Ridditid , Sachiko Tanihata and Toshimitsu Uchiyama
- 19 THE INVOLVEMENT OF GABA-ERGIC NEURONS IN THE RELEASE OF DOPAMINE AND AMINO ACIDS NEUROTRANSMITTERS FROM ISOLATED CARP RETINA.
Jintana Sattayasai and Konosuke Kumakura
- 20 บทบาทของ เยื่อหุ้มเลือด เลือดต่อการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาทบางชนิดในหลอดเลือดแดง ที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร
อรชร อิงคานวัฒน์ ประสาน ธรรมอุกรณ์ สุพิตรรา ศรีไชยรัตน์

สารจากนายกสมาคม

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้ก่อตั้งขึ้นจากความร่วมมือ ร่วมใจ ของนักเภสัชวิทยา จากสถาบันต่าง ๆ ในรูปของชมรมเภสัชวิทยา เมื่อวันที่ 19 ธันวาคม 2520 คณะกรรมการของชมรมและสมาชิกในสมัยแรก ๆ ได้พยายามช่วยกันดำเนินกิจการเป็นอย่างดีและได้เปลี่ยนเป็นสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 2 เมษายน 2525 ซึ่งนับเวลาได้ 14 ปีบริบูรณ์ อย่างเข้า 15 ปี ซึ่งถ้าจะเปรียบกับคนก็กำลังเป็นวัยรุ่น ที่มีพลังแข็งแรงพร้อมที่จะทำงานให้เกิดประโยชน์ต่อไป

วัตถุประสงค์ของสมาคมพอสรุปข้อสำคัญ ๆ ได้คือ เป็นศูนย์กลางการติดต่อระหว่างสมาชิกของสมาคม และกับชมรมหรือสมาคมอื่น ๆ ในด้านวิชาการทั้งในและต่างประเทศ เผยแพร่ความรู้ความก้าวหน้าทางวิชาการ และสนับสนุนกิจกรรมต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์แก่สมาชิก และสังคมโดยส่วนรวมแลกเปลี่ยนความรู้ ความคิดเห็นระหว่างสมาชิกและช่วยเหลือซึ่งกันและกัน กิจกรรมของสมาคมไม่เกี่ยวข้องกับการเมือง เพื่อให้บรรลุผลต่าง ๆ ดังกล่าว คณะกรรมการบริหารของสมาคมในแต่ละชุดได้จัดกิจกรรมต่าง ๆ เช่น การจัดประชุมทางวิชาการ การออกวารสาร จุลสาร การเชิญผู้ทรงคุณวุฒิมาบรรยายเป็นพิเศษ สนับสนุนให้สมาชิกได้เข้าร่วมประชุมทางวิชาการทั้งในและต่างประเทศ การจัดประชุมวิชาการถือเป็นกิจกรรมสำคัญของสมาคม ซึ่งจะมีการประชุมใหญ่ประจำปีของสมาคมทุกปี และจัดประชุมย่อยในระหว่างปีเพิ่มขึ้น ในระยะเวลาที่ผ่านมา กรรมการวิชาการของสมาคมได้จัดประชุมวิชาการระหว่างปี 2 ครั้ง เมื่อวันที่ 14 มีนาคม 2534 ณ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า จัดประชุมกลุ่มยา Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors มีสมาชิกและผู้สนใจเข้าฟังประมาณ 145 คน โดยที่สมาชิกให้ความสนใจมาก ทางสมาคมมีนโยบาย จัดการประชุมย่อยวิชาการไปตามภูมิภาคต่าง ๆ ที่มีสมาชิกอยู่เป็นจำนวนมาก เพื่อเปิดโอกาสพบปะกับสมาชิก และให้ประโยชน์ต่อสังคมมากขึ้น จึงได้ร่วมกับคณาจารย์ในภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จัดประชุมเกี่ยวกับยา กลุ่ม ACE inhibitors อีก เมื่อวันที่ 13 กันยายน 2534 ณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ซึ่งได้รับความสนใจและประสพผลดีมีผู้เข้าฟังประมาณ 140 คน โดยมี น.พ.วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา เป็นประธาน และจากความร่วมมือของสมาชิกของสมาคมที่อยู่ ณ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โดยการนำของ น.พ. วีรวัฒน์ ผศ.ดร.เมธี สรรพานิช (อดีตคณบดีคณะวิทยาศาสตร์) ผศ.ดร.ปิติ ทฤษฎิคุณ คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ และคณาจารย์ในภาควิชาเภสัชวิทยา ได้กรุณารับเป็นเจ้าภาพจัดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 14 โดยมี ผศ.น.พ.วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล เป็นประธานจัดงาน การจัดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 14 นี้ทางสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้รับเกียรติอย่างสูงจากทางคณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ที่ร่วมเป็นเจ้าภาพจัดการประชุมในครั้งนี้ โดยอำนวยความสะดวกทุกอย่างพร้อมทั้งอนุมัติให้ข้าราชการได้เข้ามาช่วยเหลือในการจัดประชุม นอกจากนั้นทางสมาคมได้รับเกียรติอย่างสูงจากท่านอธิการบดี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ให้เกียรติเป็นประธานในพิธีเปิดการประชุมในครั้งนี้

โดยที่วาระของกรรมการบริหาร ของสมาคมฯ ชุดนี้จะสิ้นสุด พร้อมกับการประชุมนี้ และมี ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี เป็นนายกสมาคมท่านต่อไป วาระอีก 2 ปี ผมในนามของกรรมการบริหารของสมาคมฯ ขอขอบคุณคณะกรรมการ ท่านวิทยากร ท่านสมาชิกของสมาคมและบริษัทห้างร้านที่ได้ช่วยเหลือสนับสนุนกิจการของสมาคมด้วยดีตลอดมา ผมเชื่อว่าท่านสมาชิกจะร่วมกันกับนายกคนใหม่ ช่วยกันทำให้สมาคมของเราเจริญก้าวหน้ามากยิ่งขึ้นต่อไป

ประธาน ธรรมอุปกรณ

นายกสมาคมฯ

รายนามกรรมการที่ปรึกษาและกรรมการจัดการประชุมวิชาการ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ ๑๔

กรรมการที่ปรึกษา

อธิการบดี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

(รศ.ดร.ศิริพงษ์ ศรีพิพัฒน์)

คณบดี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

(ผศ.จำนงค์ สุภทราวิวัฒน์)

คณบดี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

(ผศ.ดร.ปิติ ทฤษฏีคุณ)

คณบดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

(ศ.นพ.ชาดา ยิบอินซอย)

นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

(รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์)

ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี (ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย)

รศ.ดร.จิรวัฒน์ สดวาศวิวัฒน์

รศ.ดร.ภาวิศ ทองโรจน์

ดร.ชนวี ทองโรจน์

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

เลขาธิการสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

อดีตนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยทุกท่าน

กรรมการจัดงาน

ประธาน	ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล
รองประธาน	ผศ.ดร.เมธี สรรพพานิช
เลขานุการ	นางสาวเบญจมาศ จันทร์ฉวี
ผู้ช่วยเลขานุการ	นางสาวสุตินาต หาญจริยากุล
เหรัญญิก	รศ.ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา
ผู้ช่วยเหรัญญิก	นางสมสมร ชิตตระการ

ฝ่ายปฏิคมและสถานที่

ประธาน	ผศ.ดร.เมธี สรรพพานิช	ผศ.นพ.วิบูลย์ ฤทธิพิศ
	ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล	นางสมสมร ชิตตระการ
	นางสาวนิสิตา บำรุงวงศ์	นางสาวสุตินาต หาญจริยากุล
	นางสาวเบญจมาศ จันทร์ฉวี	นายเที่ยง จารุมณี
	นางอภิวันท์ ธรรมรัตน์	นายเชื้อ เมืองสง
	นางฉวีวรรณ แก้วพิบูลย์	นายจิต ห่อทอง
	นายเกษมศักดิ์ ศรีธราดล	นายวิลาต รัญดร
	นายหน่วง หวานสง	นางพาชื่น สามีชชโก
	นางนิรชา ยันเยี่ยม	นายสมชาย กองสุข
	นางสาวอารีรัตน์ แซ่เจเน	
	นายกุศล ภูนิอาจ	

ฝ่ายเอกสาร

ประธาน	พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา	นายประดิษฐ์ สุนทรการ
	ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล	
	นายประภัสร์ แก้วขนิด	

ฝ่ายประชาสัมพันธ์

ประธาน	ผศ.ดร.เมธี สรรพพานิช	นางสาวนิสิตา บำรุงวงศ์
	ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล	ผศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์	รศ.โสภิต ธรรมอารี
	ผศ.ดร.พัชกร พึ่ง	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
	ผศ.ดร.สุมน สกลชัย	ผศ.ทพ.วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์
	รศ.ดาณิศ ทวีติยานนท์	นายวิลาต รัญดร
	รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย	นายประภัสร์ แก้วขนิด
	นายประดิษฐ์ สุนทรการ	

ฝ่ายหารายได้

ประธาน	รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปการณ์	รศ.ดาณิส ทวีติยานนท์
	ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มัทธนะตระกูล	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
	ดร.ชวณี ทองโรจน์	

ฝ่ายลงทะเบียนและต้อนรับ

ประธาน	รศ.จันทน์ อธิพานิชพงศ์	นางพาณี สวัสดิ์โช
	ผศ.มาลินี วงศ์นาวา	นายวิลาศ รัญดร
	นางนิรชา ยันเยี่ยม	นายสมชาย พิสูจน์พรณ์
	นางสาวอารีรัตน์ แซ่เจ๋น	

ธายนามวิทยากร

Prof. T. Uchiyama Chairman, Department of Pharmacology Toho University School of Medicine, Ota-Ku, Tokyo Japan.	รศ.ดร.ประกร จูทะพงษ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Prof. M.J. Humphry Roche Research Foundation	ดร.มยุรี ดันติสโร คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศ.นพ.ธาดา ยิบอินซอย คณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	รศ.นพ.บัญชา โอวาทพารพร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
น.พ. เฉษฐา จงไพบูลย์วัฒนะ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่	ผศ.นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
น.พ. คำนวล อึ้งชูศักดิ์ หน่วยระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข	ผศ.ทวี อนุตระกูล คณบดีคณะวิทยาการจัดการ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปการณ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	

คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 14

โดย

ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มัทธนตระกูล

ประธานคณะกรรมการจัดการประชุมฯ

วันที่ 27 เมษายน 2535

ณ ห้องบรรยาย NML 2 - 3 คณะวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่

กราบเรียน ท่านอธิการบดี

ท่านคณบดีคณะวิทยาศาสตร์ ท่านคณบดีคณะแพทยศาสตร์ ท่านคณบดีคณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ท่านวิทยาการ
ท่านผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการ และแขกผู้มีเกียรติทุกท่าน กระผมในนามของประธานคณะกรรมการจัดการ
ประชุมวิชาการประจำปีสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ ๑๔ ขอกล่าวรายงานเกี่ยวกับการ
จัดการประชุมดังต่อไปนี้

ความเป็นมาของการประชุมในครั้งนี้ เป็นผลสืบเนื่องมาจากการจัดการประชุมวิชาการ
ประจำปีของสมาคมฯอย่างต่อเนื่องทุกปีมาตลอด ๑๓ ปี ซึ่งส่วนใหญ่ที่ผ่านมากเป็นการจัดขึ้นในส่วนกลาง
เนื่องจากมีความพร้อมในทุกๆ ด้าน ส่วนการจัดการประชุมในครั้งนี้สมาคมฯ ได้ทดลองเปลี่ยนบรรยากาศมา
จัดในส่วนภูมิภาคบ้าง และสาเหตุที่ได้ให้เกียรติแก่มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ในครั้งนี้
นั้น ส่วนหนึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากการจัดการประชุมวิชาการ เรื่อง **Angiotensin Converting
Enzyme Inhibitors (ACE inhibitors)** ซึ่งเป็นการจัดร่วมกันระหว่างสมาคมฯ กับภาควิชา
เภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อวันที่ ๑๓ กันยายน ๒๕๓๔ ซึ่ง
ในครั้งนั้นมีผู้สนใจเข้าร่วมประชุมค่อนข้างมาก ถึงกว่า ๑๒๐ คน และมีผู้เข้าร่วมประชุมจำนวนมาก
แสดงความประสงค์ให้สมาคมฯ จัดการประชุมวิชาการขึ้นอีก ท่านนายกสมาคมฯ คือ รศ. ดร. ประสาน
ธรรมอุปการณ์ จึงได้มีคำริที่จะจัดการประชุมวิชาการประจำปีสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ ๑๔ ขึ้นที่
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และนับจากวันนั้นจึงได้มีการติดต่อประสานงานเพื่อเตรียมการจัดการประชุม
มาเป็นลำดับ โดยได้รับความร่วมมืออย่างดียิ่งจากทุกฝ่าย

วัตถุประสงค์ของการจัดการประชุมวิชาการฯ ครั้งที่ ๑๔ พอสรุปได้ดังนี้ คือ

๑. เพื่อฟื้นฟูวิทยาการที่ทันสมัยทางด้านเภสัชวิทยา โดยการผสมผสานระหว่าง
ความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยา กับ การประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

๒. เพื่อให้มีการแลกเปลี่ยนความรู้ ประสบการณ์ ทั้งในด้านการเรียนการสอน และ การวิจัยทางด้านเภสัชวิทยา

๓. เพื่อให้ให้นักวิชาการในสาขาเภสัชวิทยา และ สาขาอื่นๆที่เกี่ยวข้อง ได้มีโอกาส พบปะเจรจาเพื่อความร่วมมือในการทำงานวิจัยร่วมกับผู้เชี่ยวชาญทั้งใน และ ต่างประเทศ

๔. เพื่อจัดให้มีกิจกรรมทางวิชาการ เพื่อร่วมถวายเป็นพระราชกุศลแด่สมเด็จพระบรม ราชชนก เนื่องในวาระครบรอบพระราชสมภพ ๑๐๐ ปี

รูปแบบของการประชุม

การประชุมวิชาการในครั้งนี้ประกอบด้วย การบรรยาย การอภิปรายหมู่โดยผู้เชี่ยวชาญ ทั้งในและต่างประเทศ รวมทั้งการเสนอผลงานทางวิชาการ ตามกำหนดการประชุมฯในหนังสือประกอบ การประชุมฯที่ได้แจกให้แก่ทุกท่านแล้ว ซึ่งเชื่อว่าจะเป็นที่น่าสนใจ และ เป็นประโยชน์ต่อผู้เข้าร่วมประชุมทุก ท่าน

ผู้เข้าร่วมประชุม

ในการประชุมครั้งนี้มีผู้ให้ความสนใจสมัครเข้าร่วมประชุมรวมทั้งหมด 60 คน จากสถาบันการศึกษา และหน่วยงานต่างๆทั่วประเทศ

การประชุมครั้งนี้เกิดขึ้นได้ เนื่องจากได้รับความร่วมมืออย่างดียิ่ง ทั้งจากวิทยากรทุกท่าน คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์ คณะบดีคณะแพทยศาสตร์ และ คณะบดีคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ คณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยา แห่งประเทศไทย สมาชิกสมาคมฯทุกท่าน คณะกรรมการจัดการประชุม ตลอดจนภาคเอกชน ซึ่งได้แก่ บริษัทฯต่างๆที่ให้การสนับสนุนการจัดการประชุมด้วยดีมาตลอด กระผมจึงใคร่ขอถือโอกาสขอบพระคุณ ทุกๆท่านไว้ ณ ที่นี้ด้วย

บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว กระผมขอกราบเรียนเชิญท่านอธิการบดี มหาวิทยาลัย สงขลานครินทร์ ได้โปรดกล่าวคำปฐกฐิ์ และ เปิดการประชุมวิชาการประจำปีสมาคมเภสัชวิทยา แห่งประเทศไทย ครั้งที่ ๑๔ ต่อไป ขอกราบเรียนเชิญครับ.

.....

Feedback Studies from/to Clinical Aspect in Point of Pharmacological View.

Toshimitsu Uchiyama

Department of Pharmacology, Toho University School of Medicine
Omori-Nishi 5-21-16, Ota-ku, Tokyo 143, Japan.

The role of the Department of Pharmacology is broad and may depend on the faculties of university. In the Department of Pharmacology of Medical School we must always direct our attention toward clinical aspect and medical contribution to the patients. In point of pharmacological view, to keep good correlation between basic medical science and clinical field is very important for us especially in the Medical School.

From the above point, we always pay attention to keep good correlation with clinical field and try to do our best for performing the feedback studies from/to clinical aspect. Consequently, in the meeting, I would like to present our experiences concerning the feedback studies from/to the clinical field in my Department: 1. Analysis of drug-induced adverse effects in the clinical application and 2. Development of experimental animal models.

1. Analysis of drug-induced adverse effects in clinical application

a. Glucagon-induced emesis and preclinical assessment of antiemetics or emetogenic compounds in pigeons: In clinic, glucagon has been reported to induce nausea and vomiting. First, we studied the emetic effect of glucagon, using dogs and cats which have been widely used for the emetic and antiemetic experiments. But, in non-restrained dogs and cats, nausea and emesis were not observed at any doses of glucagon (10 ~ 300 $\mu\text{g/kg}$ i.v.). In non-restrained pigeons, the incidences of glucagon-induced emesis were 40% in 100 $\mu\text{g/kg}$, 43% in 300 $\mu\text{g/kg}$ and 67% in 1 mg/kg i.v.. No deaths occurred at glucagon 300 $\mu\text{g/kg}$, but the fatality was 33% at 1 mg/kg i.v.. The emetic mechanism of glucagon was analyzed mainly at 300 $\mu\text{g/kg}$. The onset and recovery times of glucagon-induced emesis were prolonged by increasing the dose, and were 55.6 ± 11.2 and 93.5 ± 16.1 minutes at 300 $\mu\text{g/kg}$, respectively. In restrained pigeons, changes of the intra-glandular stomach pressure were not corresponding to the emetic behaviors.

The dose-dependent glucagon-induced emesis observed only in pigeons was suppressed almost completely by chlorpromazine and reserpine, but not by haloperidol and bilateral vagotomy. Glucagon induced no behavioral changes in cats and dogs, but licking, gnawing, sniffing and mastication behaviors in mice and rats. These results suggest that glucagon-induced emesis may be mainly induced by dopamine release in chemoreceptor trigger zone, and may partially derive from its participation of the noradrenergic system.

The glucagon-induced emesis was completely suppressed by alpha-methyl-dopa and not blocked by phenoxybenzamine and propranolol at all. Apomorphine-induced pecking was not suppressed by alpha-methyl-dopa and reserpine, but completely by haloperidol and chlorpromazine. Glucagon-induced elevation of serum cAMP was partially suppressed by propranolol, but not by chlorpromazine and haloperidol. On the other hand, dopamine-induced emesis was also completely suppressed by chlorpromazine, but not by haloperidol. Dopamine-induced elevation of serum cAMP was completely suppressed by chlorpromazine, but not by haloperidol.

The above data suggest that the glucagon-induced emesis is mediated mainly via dopamine receptor unrelated doubtfully with D_2 and partially through the releases of catecholamines. We are now examining some antiemetics, and emetics including drugs for cancer and pain. To increase the preclinical assessment of emetic adverse effect and the patient compliance for anticancerous and analgesic therapies is very useful in the therapeutic concept.

b. Evaluation of the role of the beta and extra-beta blocking actions of beta-adrenergic blockers: On the suggestion of clinical study of Moriya (1969) that propranolol evoked transient hypotension, we explored the interrelation of extra-beta-blocking action and beta-blocking action comparing to those in the whole animal preparations which are thought to have no adrenergic beta-receptors.

In cat nictitating membrane, occasional potentiation or inhibition appeared in ganglionic and neuroeffector junctions, more evidently by practolol than by propranolol and sotalol. Guanethidine-induced ptosis of mice was potentiated by sotalol and practolol, but not by propranolol. Reserpine- and hexamethonium-induced ptosis were suppressed by sotalol and practolol, but not by propranolol. Thirty minutes prior-treatment with any beta-blockers suppressed the noradrenaline-induced mydriasis, and 3 hours prior-treatment of sotalol potentiated slightly noradrenaline-induced mydriasis and those of propranolol and practolol potentiated and suppressed the mydriasis at low and high doses, respectively. In the reserpinized mice, noradrenaline-induced mydriasis was suppressed by the beta-blockers. In Vagus-amine test, all the beta-blockers induced arrhythmia due to the noradrenaline release. Practolol shortened thiopental anesthetic time and propranolol shortened it at low doses and prolonged it at high doses. Strychnine and pentetrazol convulsions were not suppressed but the mortality was slightly reduced by all the beta-blockers. Carageenin-induced edema was suppressed by sotalol and propranolol, but not by practolol. Propranolol and practolol suppressed acetic acid-induced writhing in mice. Propranolol possessed local anesthetic effect on the rabbit conjunctiva. Sotalol and propranolol lowered normal body temperature.

Furthermore, propranolol prevented partially the morphine-induced emesis in pigeons and long-term pretreatment with propranolol (30 and 100 mg/kg/day, p.o.) partially suppressed the isoproterenol (80 mg/kg, s.c.)-induced cardiac injury which may result from autooxidation of isoproterenol in rats.

From the above results, it can be suggested that the beta-blockers have releasing and antireleasing actions on adrenergic nerve endings, ganglion stimulating effects and anticonvulsive effects other than their proper beta-blocking action, and interactions probably based on their parent drugs and their active metabolites in vivo. And, it is also suggested that propranolol has cardio-protective effects as an antioxidant and antiemetic effects as a result of its 5-HT antagonism.

2. Development of experimental animal models

a. *Wilson's disease*

Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) is an inherited metabolic copper disease which results in cirrhosis of the liver and degeneration of the basal ganglia due to excessive copper deposition. The goal of therapy for Wilson's disease is to reduce the excessive copper deposition and increase copper excretion. D-penicillamine promotes the urinary copper excretion. During the treatment with D-penicillamine, about 20-25% of patients complain of adverse reactions: early acute hypersensitivity reactions such as fever, eruption and proteinuria, and serious intolerable state for D-penicillamine such as nephrotic syndrome, systemic lupus, pemphigus, myasthenia or pancytopenia. Other less toxic chelating agents have been sought and investigated. Animal models for Wilson's disease are very important in the screening test for the chelating agents.

We measured serum ceruloplasmin concentrations by the exzymatic method, and the copper contents in serum, urine and liver by the ICP atomic absorption spectrometry in Long-Evans cinammon (LEC) rats and control (Long-Evans Agouti: LEA) rats. Serum ceruloplasmin and copper levels of the LEC rats were very low. Urinary copper excretion was much increased in the LEC rats; LEC rats had extremely increased copper contents in the liver by more than 40-45 times of the LEA rats. The LEC rats most often have acute or chronic hepatitis, and have genetically autosomal recessive inheritance. It is suggested that LEC rats are useful as an animal model of Wilson's disease. We have evaluated trientine-2HCl in Wistar rats and LEC rats in point of cupr uretic effect. Our results suggest trientine-2HCl has one-fourth cupr uretic effect of D-penicillamine.

b. *Evaluation model of drugs for antipollakisuria and incontinence.*

In the world, especially in Japan, year by year, the population of aged people is increasing and the patients suffering from pollakisuria and/or incontinence are also much increasing. In point of silver aged people, the methodological development of evaluating the drugs is necessary and urgent. We are now developing a method by which voiding volume and intravesical pressure are measured simultaneously. In the meeting I would like to report some results of alpha-1 and muscarinic antagonists in this preparation of rats.

RELATIONSHIP BETWEEN CAFFEINE CONCENTRATIONS IN SERUM AND SALIVA IN NORMAL VOLUNTEERS.

Phavichitr N*, Poovorawan Y, Itthipanichpong C*.**

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

* *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

The objectives of this research work are to study the relationship between caffeine concentrations in serum and saliva and the pharmacokinetic profiles of caffeine in ten normal Thai volunteers after drinking 2.5 grams of coffee (equivalent to 86.96 mg of caffeine). Blood and saliva samples were collected at 30 minutes and 1, 2, 4, 6, 8, 24 hours, respectively after coffee drinking. Analysis of serum caffeine and saliva caffeine were performed by using HPLC technique. The result showed good correlation between caffeine concentrations in serum and saliva after 1 hour of caffeine administration ($r = 0.9196$). The mean time to reach peak concentration (T_{max}) was 1.35 ± 1.00 hours for serum caffeine and 0.65 ± 0.2415 hour for salivary caffeine. The elimination half-life of caffeine in serum was 7.4150 ± 2.1877 hours and in saliva was 9.112 ± 4.287 hours, but there were no statistically significant difference between them. We conclude that saliva sampling could serve as a useful and non-invasive technique for determining the caffeine concentrations instead of blood sampling.

A COMPARATIVE STUDY OF SKIN TOLERANCE AFTER USING ESTRADIOL PATCH AND GEL IN THAI POSTMENOPAUSAL WOMEN.

S. Chompootawee, P. Sentrakul, P. Tasanapradit, S. Sintupak, M. Tanthakayoon, N. Dusitsin

Department of Pharmacology and Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, and The Institute of Health Research, Chulalongkorn University, Bangkok 10330.

A crossover randomized comparison between two different transdermal oestradiol delivery systems has been performed in post-menopausal women of the Bangkok area. Clinical benefits were identical with the use of either a gel, applied once/day on 800 cm² of skin which totally evaporated within 3 min, or a patch applied for 3-5 days on 20 cm² of skin. There was no evidence of pharmacokinetic advantage with the patch, and the day to day intraindividual variations were even greater with patch than with gel. There were no cutaneous side effects with the gel, but unacceptable skin reactions, including itching, vesicular rash and residual pigmentation, were present in 58% of patients during patch use. Therefore a combination, in a small skin area, of adhesive, occlusive effect and high oestradiol concentration does not appear appropriate in hot and humid climate.

RADIOPROTECTIVE ACTIVITY OF CuDIPS IN RATS.

Dhasanai Suriyachan*, Supen Patarakitvanit*, Pichit Ratananakorn, Charlie Kanistachart****

* Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400.

**Department of Radiology, Pramongkutklao Hospital, Bangkok 10400

Toxicity and radioprotective activity of copper (II)₂ (3, 5- diisopropylsalicylate)₄ or CuDIPS were investigated in adult Sprague Dawley rats. The LD50/30 values of CuDIPS in male animals using corn oil as vehicle were 40 and 90 mg/kg for intraperitoneal and subcutaneous administrations, respectively. Subcutaneous injection of CuDIPS in corn oil produced a depot lesion at the site of administration in some rats. Depots were also found in some corn oil-treated animals. Thus, this route was not employed in survival studies. Treatment of male rats with CuDIPS 10 mg/kg, I.P. 3 hr before or just after whole body gamma irradiation (8.0 Gy, 0.51 Gy/min) increased survival of the animals from 40% to 60 and 75%, respectively. Since intraperitoneal injection of CuDIPS may induce connective tissue synthesis (adhesion) in the peritoneal cavity, the compound was given by oral or subcutaneous route. And the vehicle was switched from corn oil to propyleneglycol and 1.4% polyvinylalcohol in normal saline solution to avoid depot lesion induced by subcutaneous administration of the former solvent.

The LD50/30 values of CuDIPS dissolved in these vehicles were 250 and 200 mg/kg for oral and subcutaneous administrations in male rats, respectively. The corresponding values in female animals were 320 and 160 mg/kg. CuDIPS at a dose of 50 mg/kg P.O. or S.C. 3 hr prior to gamma irradiation offered no radioprotective effect in either sex of rats. These may be due to an incomplete dissolution of CuDIPS in propyleneglycol and 1.4% polyvinylalcohol solvents.

A STUDY OF SOME MEDICINAL PLANTS EFFECTIVE AGAINST ORAL STREPTOCOCCUS SPP.

Amphawan Apisariyakul¹, P. Wannareumol², T. Watanakitwichai²
and S. Apisariyakul³

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine

²Department of Clinical Microbiology, Faculty of Associated
Medical Sciences

³Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Chiang Mai
University.

In this study, seven medicinal plants were selected for the investigation of antibacterial activity. The extracts of these plants are 1) citronella oil (from the leaves of *Cymbopogon nardus*), 2) aqua rosae (from the flowers of *Rosa spp.*), 3) clove oil (from the young flowers of *Eugenia caryophyllata*), 4) The extract from the bark of *Punica granatum*; 5) the extract from the leaves and stems of *Rhinacanthus nasotus*; 6) the extract from the flowers of *Ochrocarpus siamensis*; 7) the extract from the wood of *Caesalpinia sappan*. These extracts are tested for their inhibitory activity against oral streptococcus spp. of 22 isolates which have been isolated from dental plaque of 25 patients cases. From these 22 isolates, *Streptococcus mutans* cannot be found. All of these seven medicinal plant extracts were also studied for their inhibitory effect against reference strains of *S. mutans* and *S.sanguis* II. This study was carried out by the agar dilution method.

It was found that all of the extracts could inhibit the growth of all isolates of oral streptococcus spp. and reference strains. The MIC of each extract was determined and it was shown that the MIC were as follows: The extract from flowers of *Ochrocarpus siamensis* was 1.5 mg/ml the same as the extract from wood of *Caesalpinia sappan*.

The MIC of the extract of *Rhinacanthus narsotus* was 3.8 mg/ml; and of clove oil was 5.9 mg/ml but the MIC of citronella oil was 23.8 mg/ml and of the extract from the bark of *Punica granatum* was 32.2 mg/ml. The lowest inhibitory activity against oral streptococcus spp. was aqua rosae which the MIC has determined as 47.5 mg/ml.

From this study, it was illustrated that all of these medicinal plants could markedly inhibit growth of oral streptococcus spp. Thus it probably can be considered useful in medicinal applications.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MUCUS MUCIN EXCRETED FROM SNAIL '*Achatina fulica Bowdich 1822*'.

***Nison Sattayasai, **Suwanna Niamsanit, ***Jintana Sattayasai and **Nuntavun Riddech**

*Department of Chemistry, Faculty of Science, **Department of Microbiology, Faculty of Science, ***Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002.

The mucin obtained from body surface mucus of African giant snail, *Achatina fulica* Bowdich 1822, was examined for its antibacterial activity. The water soluble fraction (WSF) and the mucin fraction (MF) of the mucus exhibited positive antibacterial activity for *Staphylococcus aureus* and *Proteus vulgaris* but negative antibacterial activity for *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* and *Shigella boydii*. The minimal inhibitory concentration (MIC) of MF for *S.aureus* and *P.vulgaris* are 16 and >64 ug/ml, respectively.

BLUE MOUSE IN PHARMACOLOGICAL TESTING.

Muckda Chitcharoenthum

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002.

Chemically induced blue mouse was developed in this laboratory in order to be a living animal model for testing of an irritating-, an antiinflammatory- and a cutaneous vasodilating effect of a chemical. Evan's blue (5 mg in 0.2 ml) was injected via femoral vein of a mouse anesthetized with pentobarbital sodium. After recovery from the anesthesia the mouse was used for a test. This experiment was planned to compare an antiinflammatory effect of extracts from the leaves of *Gynura integrifolia* Gagnap, diclofenac emulgel and clobetasol propionate cream. These drugs were topically applied to both ears twice on the experimental day, at 4 h before and once after the dye injection. Thirty minutes after the last application of the drug, a mixture of croton oil and pyridine was applied to one ear by a forceps (10 sec). At 3, 4, 5, 6 and 8 h after the croton mixture, the ear thickness was measured by a micrometer, the ear was weighed and extracted with acetone for the dye leakage determination at 620 nm spectrophotometry. The results of these three parameters showed an antiinflammatory effect of *G. integrifolia*, diclofenac and clobetasol. Topical application of *G. integrifolia* was as effective as its oral administration in this animal model. The development of the herb as a topical antiinflammatory preparation is to be formulated in the next study.

ISOMERS' INTERACTION OF ISOPROTERENOL IN THEIR PROPER ACTIONS ON THE CARDIAC BETA-ADRENOCEPTORS IN VIVO AND IN VITRO.

Wibool Ridditid*, Sachiko Tanihata** and Toshimitsu Uchiyama**

*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat-Yai, Thailand 90112 and **Department of Pharmacology, Toho University School of Medicine, Omori-Nishi 5-21-16, Ota-Ku, Tokyo 143, Japan.

We have argued that there may be an interaction between the (–) and (+) isoproterenol at the level of beta-adrenoceptors and/or the pharmacokinetics. In order to investigate this possibility, the cardiac responses to (–) isoproterenol were studied in the absence and presence of (+) isomer *in vivo* and *in vitro* using guinea pigs, and were compared with those to (±) isoproterenol.

Aerosol inhalation of 0.25% (–) isoproterenol induced the increase of heart rate (HR) and decrease of diastolic blood pressure (DBP), and cardiovascular responses to (–) isoproterenol were not significantly different from those to corresponding dose (0.5%) of (±) isoproterenol. In contrast, aerosol inhalation of 0.25% (+) isoproterenol induced a slight cardiovascular responses but there was no significant difference between the cardiovascular responses to 0.25% (+) isoproterenol and saline inhalations. The cardiovascular responses to 0.25% (–) isoproterenol inhalation were not affected by the concomitant presence of 0.25% (+) isomer. However, prior inhalation of 0.25% (+) isomer reduced the increase response of HR but not the decrease response of DBP to aerosol 0.25% (–) isoproterenol. Furthermore, the increase response of HR to intravenously administered (±) isoproterenol (1 µg/kg) was also reduced by prior inhalation of 0.25% (+) isoproterenol. In isolated atria, the concentration-response curves and EC_{50} values for positive chronotropic and inotropic responses to (–) and (±) isoproterenol were not significantly different, and as was the case *in vivo*, the cardiac stimulating potency of (–) isomer was not significantly affected by the presence of (+) isomer which was 30-fold less potent than (–) isomer in the isolated atria from guinea pigs.

The above results suggest that the prior inhalation of (+) isoproterenol reduces the cardiac responses to aerosol (–) isoproterenol which may result from desensitization rather than antagonism at the cardiac beta-adrenoceptors by (+) isoproterenol. Further mechanism of the cardiac hyporesponsiveness to (–) isoproterenol by the prior treatment of (+) isoproterenol remains to be elucidated.

THE INVOLVEMENT OF GABA-ERGIC NEURONS IN THE RELEASE OF DOPAMINE AND AMINO ACIDS NEUROTRANSMITTERS FROM ISOLATED CARP RETINA.

***Jintana Sattayasai and **Konosuke Kumakura**

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, **Life Science Institute, Sophia University, 7-1 Kioicho, Chiyoda-ku, Tokyo 102.

In the fish retina, subpopulations of horizontal and amacrine cells have been identified as GABAergic neurons and supply a tonic inhibitory input onto other neurons. The present study was conducted to determine whether the GABA antagonist, bicuculline, could modulate the release of dopamine and amino acid neurotransmitters upon exposure to light or darkness. The perfusate was collected from isolated, perfused carp retinal preparations and assayed for dopamine and amino acids by HPLC. Bicuculline (10^{-4} M) increased the release of dopamine but decreased the release of Asp, Glu and Gly. The release of GABA and Tau were not effected. The effects of bicuculline on the release of dopamine and amino acid neurotransmitters were in the same direction of exposure to light. These findings suggest that dopamine-, Asp-, Glu- and Gly-containing retinal neurons are subject to tonic inhibition by GABA in darkness.

บทบาทของเยื่อหลอดเลือดต่อการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาทบางชนิด ในหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร

อรชธ อิงคานุวัฒน์** ประสาน ธรรมอุปกณ์* สุพัทธา ศรีไชยรัตน์**
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์* และสัตวแพทยศาสตร์** จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

ศึกษาเปรียบเทียบผลของ Acetylcholine (ACh), Noradrenaline (NA), Serotonin (SE) และ Dopamine ต่อการหดหรือคลายตัวของหลอดเลือด left anterior descending coronary artery และ renal artery ของสุกรที่แยกออกมา ทั้งชนิดที่มี และไม่มี endothelium พบว่า ACh ($1 \times 10^{-6} \text{M}$) ทำให้หลอดเลือดหัวใจหดตัวชัดเจนทั้งชนิดที่มีและไม่มี endothelium และยับยั้งได้ด้วย Atropine ($1 \times 10^{-6} \text{M}$) ACh มีผลทำให้หลอดเลือดแดงไตปกติคลายตัว แต่จะทำให้หลอดเลือดที่ไม่มี endothelium หดตัวและยับยั้งได้ด้วย Atropine

NA ($1 \times 10^{-6} \text{M}$ - 10^{-4}M) ทำให้หลอดเลือดหัวใจปกติคลายตัวเล็กน้อยแต่ในหลอดเลือดที่หดตัวก่อนด้วย ACh พบว่า NA จะทำให้คลายตัวได้ชัดเจนทั้งชนิดที่มีและไม่มี endothelium การคลายตัวนี้ยับยั้งไม่ได้ด้วย Yohimbine $5 \times 10^{-4} \text{M}$ ยับยั้งได้เล็กน้อยด้วย Prazosin ($1 \times 10^{-6} \text{M}$) และยับยั้งได้ชัดเจนด้วย Propranolol ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) ในหลอดเลือดที่มีและไม่มี endothelium NA มีผลทำให้หลอดเลือดไตที่ไม่มี endothelium หดตัวได้มากกว่าชนิดที่มี endothelium และ Prazosin ($1 \times 10^{-6} \text{M}$) ยับยั้งได้เด่นชัดมากกว่า Yohimbine ($5 \times 10^{-4} \text{M}$) Propranolol ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) ยับยั้งการหดตัวได้น้อยกว่า Yohimbine

SE ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหัวใจหดตัวได้ตามขนาดที่ให้ หลอดเลือดที่ไม่มี endothelium จะตอบสนองได้มากกว่ามี endothelium และพบว่าถูกยับยั้งได้เด่นชัดด้วย Ketanserin $2.5 \times 10^{-2} \text{M}$ ทั้งชนิดที่มีและไม่มี endothelium SE มีผลทำให้หลอดเลือดไต คลายตัวเล็กน้อยเมื่อให้ปริมาณน้อย ๆ แต่เมื่อเพิ่มขนาดสูงขึ้นจะทำให้หดตัว ซึ่งให้ผลคล้ายกันทั้งชนิดที่มีและไม่มี endothelium และยับยั้งได้ด้วย Ketanserin

Dopamine ไม่พบการคลายตัว ทั้งในหลอดเลือดหัวใจ และหลอดเลือดไต เมื่อให้ในขนาดต่ำ ๆ แต่พบการหดตัว เมื่อให้ในขนาดที่สูง 1×10^{-4} - 10^{-3}M ในหลอดเลือดหัวใจ พบว่า Droperidol $1 \times 10^{-5} \text{M}$ นอกจากจะสามารถยับยั้งผลการหดตัวของหลอดเลือด แล้วยังพบการคลายตัวของหลอดเลือด เมื่อให้ Dopamine ในขนาดสูง ซึ่งคล้ายกันทั้งที่มีและไม่มี endothelium ในหลอดเลือดไต Prazosin ($1 \times 10^{-6} \text{M}$) ยับยั้งการหดตัวได้ชัดเจน ในหลอดเลือดที่มีและไม่มี endothelium Droperidol ไม่มีผลยับยั้งการหดตัวในหลอดเลือดที่มี endothelium แต่ยับยั้งได้ในหลอดเลือดที่ไม่มี endothelium ซึ่งมีผลน้อยกว่า Prazosin.

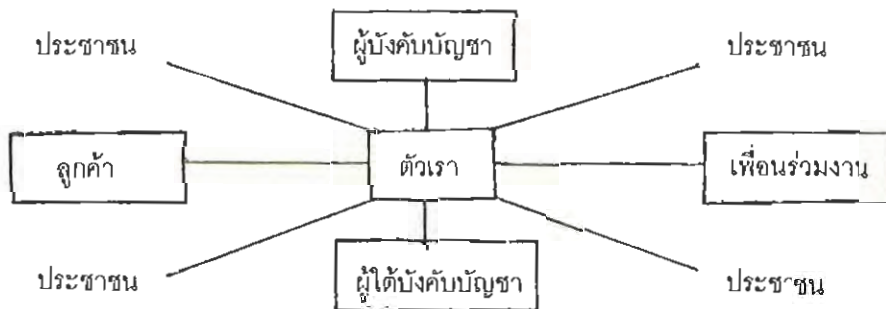
มนุษย์สัมพันธ์ในการบริหารงาน (Human Relations in Administration)

ทวี ธนตระกูล *

ภาควิชารัฐประศาสนศาสตร์ คณะวิทยาการจัดการ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

1. ความหมายและความสำคัญ

คำกล่าวที่ว่า “มนุษย์เป็นสัตว์สังคม” หมายถึงการที่มนุษย์ต้องมีการติดต่อสัมพันธ์กับบุคคลอื่นตลอดไป ความสัมพันธ์อันดีระหว่างบุคคลมีส่วนช่วยเสริมสร้างความร่วมมือร่วมใจในการทำงาน มนุษย์สัมพันธ์จึงมีความสำคัญต่อบุคคลนับตั้งแต่ชีวิตในครอบครัว สถาบันการศึกษา และสถานที่ทำงาน แต่ละคนจำเป็นต้องปรับตัวและปรับใจให้เข้ากับบุคคลอื่น ดังนั้นมนุษย์สัมพันธ์จึงเป็นศาสตร์ที่ว่าด้วยความสัมพันธ์ระหว่างคนกับคน เพื่อประสิทธิผลของงาน



ประสิทธิภาพและประสิทธิผลของงาน มีผลสืบเนื่องมาจากการมีความสัมพันธ์อันดีระหว่างกัน หากบุคคลใดเข้ากับผู้อื่นไม่ได้แล้ว แม้จะมีความเก่งกาจสามารถมากเพียงใดก็ยากที่จะทำให้งานสำเร็จบรรลุวัตถุประสงค์ไปได้ โดยเฉพาะงานบริหารที่จำเป็นต้องอาศัยการประสานงานและการผนึกกำลังจากทุกฝ่าย มีคนเก่งเป็นจำนวนมากที่ถูกไล่ออกจากงานเนื่องจากเข้ากับผู้อื่นไม่ได้ ทั้งที่บางคนมีความสามารถน้อยกว่า สามารถเข้ากับผู้อื่นได้ ก็จะทำให้ทำงานได้ดีมีสัมฤทธิ์ผล เพราะอาศัยความช่วยเหลือเกื้อกูลจากบุคคลอื่น ไม่ว่าจะเป็นผู้บังคับบัญชา ผู้ใต้บังคับบัญชา เพื่อนร่วมงาน ลูกค้ หรือประชาชนผู้มาติดต่อ

มนุษย์สัมพันธ์เป็นเรื่องของธรรมชาติที่ทุกคนต้องประพฤติปฏิบัติโดยทั่วกัน เป็นเรื่องของ “น้ำใจ” ที่มีต่อกันและกัน คนไทยโดยทั่วไปมีความสามารถในด้านมนุษย์สัมพันธ์ เพราะเป็นชนบทรรมนิยมประเพณีที่สืบทอดกันมาแต่โบราณ ดังคำกล่าวที่ว่า

“...เป็นธรรมเนียมไทยแท้แต่โบราณ

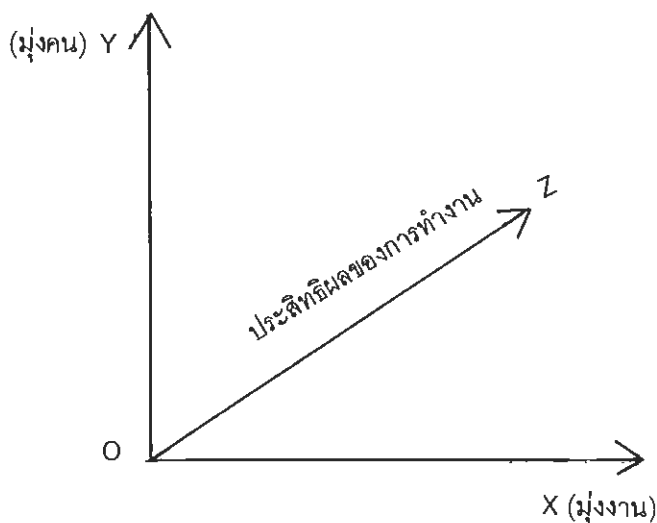
ใครมาถึงเรือนชานต้องต้อนรับ...”

“...ปรารภรณาสารพัดในปฐพี

เอาไมตรีแลกได้ดังใจจง...”

มนุษย์สัมพันธ์จึงมีความสำคัญต่อการปกครอง การบังคับบัญชาเพราะการบริหารที่ดีจะต้องให้ได้ทั้ง “งาน” และ “น้ำใจ”

ศาสตราจารย์ Keith Davis กล่าวว่า “มนุษย์สัมพันธ์เป็นกระบวนการทำงาน โดยมีวัตถุประสงค์ร่วมกันเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพและประสิทธิผล ตลอดจนมีความพึงพอใจในงาน” ดังนั้น มนุษย์สัมพันธ์จึงเป็นทั้งศาสตร์และศิลป์ ในการที่จะเสริมสร้างความสัมพันธ์อันดีระหว่างกัน หากการทำงานจะคำนึงถึงเพียงอำนาจหน้าที่ และกฎระเบียบเท่านั้น เป็นการทำงานที่เห็นคนเป็นเครื่องจักร ผู้ปฏิบัติหน้าที่ถือตามคำสั่งและกฎระเบียบ จะทำงานได้ตามคำสั่งหรือน้อยกว่ามาตรฐานที่กำหนด ในทางตรงกันข้ามถ้าผู้ปฏิบัติงานมีความพึงพอใจในงาน หรือทำงานสนุกและมีความสุขกับงานแล้ว จะทำให้ได้ผลงานที่เหนือกว่ามาตรฐานที่กำหนด ยอมอุทิศแรงกายแรงใจจนงานเสร็จสมบูรณ์ ผู้บริหารจำเป็นจะต้องตระหนักถึงปัจจัยของมนุษย์สัมพันธ์ในการกระทำตนคอยปรับดุลยภาพระหว่างคนกับงานเพราะ “หากเห็นแก่งานมากจนเกินไปก็จะเสียคน แต่หากเห็นแก่คนมากเกินไปก็จะเสียงาน”



ภาพที่แสดงไว้เป็นการประยุกต์จากทฤษฎี X และทฤษฎี Y ของ Douglas McGregor และตาข่ายการจัดการของ Blake and Mouton กล่าวคือ แกน X เป็นลักษณะของนายที่มุงงาน ส่วนแกน Y นั้น มุงคนซึ่งผู้บริหารจะต้องมุงไปสู่แกน Z คือฉันทักำลังคนให้เข้ากับงาน ผสมผสานทรัพยากรมนุษย์ เพื่อให้งานสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความ “ถูกต้องและถูกใจ”

2. การลงนามมนุษยสัมพันธ์ที่ดีเริ่มต้นที่ตัวเรา

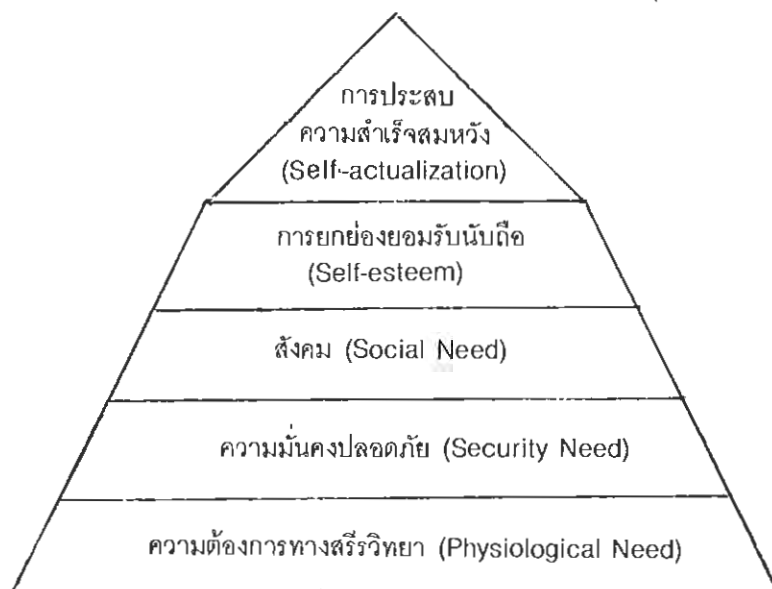
มนุษยสัมพันธ์ที่ดีเริ่มที่ตัวเรา เพราะการที่เราจะปรับปรุงแก้ไขตัวเรานั้นง่ายกว่าการแก้ไขบุคคลอื่น และในการเสริมสร้างความสัมพันธ์อันดีระหว่างกันจำเป็นที่จะต้องเริ่มต้นจากตัวเรา ดังที่ได้บัญญัติไว้ในคริสต์ศาสนา คือ “กฎทองคำ” (Golden Rule) กล่าวว่า “จงปฏิบัติต่อเพื่อนบ้านของท่านเหมือนกับที่ท่านได้ปฏิบัติต่อตัวท่านเอง” หมายความว่า สิ่งใดที่เราไม่ชอบบุคคลอื่นเขาก็ไม่ชอบ เราต้องการอะไรคนอื่นเขาก็มีความต้องการเช่นเดียวกัน หลักมนุษยสัมพันธ์ง่าย ๆ ก็คือ สิ่งไหนที่เราไม่ชอบก็อย่าไปกระทำ ซึ่งโดยทั่ว ๆ ไปแล้วคนเรามักจะลืม มักจะกระทำในสิ่งที่ตนเองไม่ชอบ ทั้งนี้เพราะกิเลสตัณหา อันได้แก่ โภภะ โลภะ โกรธ หลง หรือกระทำสิ่งต่าง ๆ ไปเนื่องจากอคติหรือความลำเอียง ตัวอย่างเช่น การพูดส่อเสียด เหน็บแนม เพียงเพื่อให้สาแก่ใจตนเองเท่านั้น ทั้ง ๆ ที่รู้ว่าหากคนอื่นเขามาพูดล้อเลียน เหน็บแนม ตนเองก็ไม่ชอบ ดังนั้น การจะมีมนุษยสัมพันธ์ที่ดีต้องเริ่มที่ตัวเรา คือ รู้จัก “เอาใจเขามาใส่ใจเรา” ดังสุภาษิตไทยบทหนึ่งที่ว่า

ให้ท่านท่านจักให้	ตอบสนอง
นับท่านท่านจักปอง	นอบไหว
รักท่านท่านควรครอง	ความรัก เรานา
สามสิ่งนี้เว้นไว้	แต่ผู้ ทรชน

การจะมีมนุษยสัมพันธ์ที่ดี นอกจากจะรู้จักและเข้าใจในตนเองแล้ว จำเป็นที่จะต้องมีความเข้าใจในธรรมชาติของมนุษย์ ซึ่งอาจจำแนกออกเป็น ประเภทใหญ่ ๆ คือ มนุษย์มีความคล้ายคลึงกันหรือเหมือนกัน และมนุษย์มีความแตกต่างกัน

3. ธรรมชาติของมนุษย์

ความสัมพันธ์อันดีระหว่างกัน จะต้องรู้จักและเข้าใจถึงธรรมชาติของความต้องการของมนุษย์ ซึ่ง Abraham H. Maslow ได้เสนอทฤษฎีลำดับขั้นความต้องการของมนุษย์ (Need Hierarchy) ดังนี้



Maslow ได้อธิบายความจำเป็นหรือความต้องการของมนุษย์ขั้นพื้นฐาน คือ ความต้องการทางสรีรวิทยาหรือปัจจัยสี่ ได้แก่ อาหาร เครื่องนุ่งห่ม ยารักษาโรค และที่อยู่อาศัย มนุษย์ต้องการความมั่นคงปลอดภัย เช่น สวัสดิการในงาน การประกันชีวิต ความต้องการทางสังคม หมายถึง ความต้องการพบปะสังสรรค์ และต้องการให้มีเกียรติเป็นที่ยกย่องนับถือ และความต้องการที่จะประสบความสำเร็จสมหวังในชีวิต กล่าวคือต้องการงานที่มีความรับผิดชอบสูง งานที่เป็นอิสระ เมื่อทำสำเร็จแล้วจะได้รับการยกย่องหรือเด่นดังในสังคม

การนำทฤษฎีลำดับขั้นความต้องการของมนุษย์มาใช้ในการสร้างมนุษย์สัมพันธ์นั้น เราจะต้องเข้าใจความต้องการของมนุษย์ ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า มนุษย์ต้องการอะไร หากเราสามารถสนองตอบต่อความต้องการเหล่านี้ได้แล้ว จะเป็นการกระตุ้นผู้ที่ทำงานให้อุทิศแรงกายแรงใจแก่หน่วยงานเต็มที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความต้องการได้รับการยกย่องยอมรับนับถือ ซึ่งผู้บริหารจะต้องรู้จักยกย่องชมเชยผู้ได้บังคับบัญชาให้เหมาะสมตามกาลเทศะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความต้องการขั้นสุดท้ายคือการมอบหมายงานให้เขารับผิดชอบได้อย่างเต็มที่ มีอิสระในการทำงาน มีความก้าวหน้า เมื่อทำสำเร็จแล้วจะได้รับชื่อเสียงมากมาย

4. มนุษยสัมพันธ์แบบไทย ๆ

ดังได้กล่าวไว้แล้วว่า คนไทยเรามีพื้นฐานของมนุษย์สัมพันธ์ที่ตีมาแต่โบราณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอิทธิพลของศาสนาที่สัมพันธ์แนบแน่นกับวัฒนธรรมในสังคมไทย ดังนั้นการจะมีความสัมพันธ์อันดีระหว่างกันต้องเน้นที่ตัวเรา ดังสุภาษิตไทยโบราณกล่าวไว้ว่า

ใครจักผูกโลกแม่	รัดรี้ง
เหล็กเท่าลำตาลตึง	ใช้นั้น
มندیยาถูกนานหนึ่ง	หายเสื่อม
ผูกเพื่อไม่ตรีนั่น	แน่นเท่าวันตาย

คนไทยมีความรู้สึกสัมพันธ์ทางเครือญาติใกล้ชิด เมื่อพบคนแปลกหน้าสามารถผูกญาติได้อย่างสนิทสนม เช่น น้อง พี่ ลุง ป้า น้า อา ได้อย่างสนิทใจ เป็นการนับญาติโดยที่ไม่ได้มีความสัมพันธ์ทางเครือญาติมาก่อน วัฒนธรรมไทยถือว่าความสนิทสนมคุ้นเคยเป็นญาติอย่างยิ่ง และความผูกสัมพันธ์แบบเครือญาติทำให้เกิดความรักตามมา และไม่ส่งเสริมการสร้างศัตรูหรือบ่มเพาะความเกลียดชังซึ่งกันและกัน ดังสุภาษิตที่ว่า

รักกันอยู่ขอบฟ้า	เขาเขียว
เสมออยู่หอแห่งเดียว	ร่วมห้อง
ชังกันไม่แฉะเหลียว	ตาต่อ กันมา
เหมือนขอบฟ้ามาบ้อง	ป่าไม้ มาบัง

5. การจัดการตนเอง

การรู้จักยอมรับตนเองเป็นสิ่งสำคัญในการติดต่อสมาคมกับบุคคลอื่น การรู้จักตนเองเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการเสริมสร้างปฏิสัมพันธ์กับบุคคล เมื่อเรารู้จักและเข้าใจตนเองแล้ว จะทำให้เราสามารถ "จัดการกับตนเองได้" ศาสตราจารย์ Peter Drucker ซึ่งเป็นนักวิชาการและที่ปรึกษาทางการบริหารที่มีชื่อเสียงได้เสนอแนะในการที่จะจัดการกับพฤติกรรมของตนไว้ 5 ประการ คือ

5.1 มุ่งให้มีความพยายามในงานน้อยขึ้น โดยทั่วไปบุคคลจะได้รับความกดดันหากมีงานชิ้นใหญ่ ๆ หลายงานประดังเข้ามาในเวลาเดียวกันจะมีคนจำนวนน้อยมากที่สามารถรับความกดดันต่าง ๆ ได้ ดังนั้นบุคคลที่มีประสิทธิภาพจะต้องรู้จักข้อจำกัดของตนเองและทุ่มเทพลังงานในการทำงานให้กับงานที่เขามั่นใจว่าจะทำได้

5.2 กำจัดเครื่องมือและวิธีการที่ล้าสมัย เราไม่เคยชินกับนิสัยในการทำงานเป็นปกติประจำวัน แม้ว่าสถานการณ์และสิ่งแวดล้อมจะเปลี่ยนแปลงไป เรายังเคยชินกับพฤติกรรมในการทำงานในสถานเดิม ทำให้กลายเป็นคนล้าสมัยในการทำงาน ถ้ามีเครื่องมืออุปกรณ์เครื่องมือที่ล้าสมัย ดังนั้นจึงต้องศึกษาและหมั่นตรวจสอบดูว่าเครื่องมือและวิธีการใช้ว่าเหมาะสมกับกาลเวลาหรือไม่

5.3 ค้นหาว่าเราเสียเวลาโดยเปล่าประโยชน์ในด้านใดบ้าง เนื่องจากการทำงานแต่ละวันมีเวลาจำกัด ทำให้เราไม่สามารถบริหารเวลาหรือจัดสรรเวลาว่าจะให้เวลาในแต่ละกิจกรรมมากน้อยเพียงใด เป็นการสร้างวินัยที่ดีในการทำงาน ใช้เวลาให้เกิดประโยชน์มากขึ้น

5.4 ชั่งน้ำหนักในการตัดสินใจโดยคำนึงถึงวัตถุประสงค์ในการทำงานต่าง ๆ รู้จักเรียงลำดับความสำคัญ ดังนั้นการตัดสินใจโดยคำนึงว่าเรื่องใดควรจะทำก่อน เรื่องใดควรทำหลัง จะช่วยให้ประหยัดเวลาและพลังงาน โดยเรียงลำดับความสำคัญของงานให้สอดคล้องกับวัตถุประสงค์

5.5 อย่างกลัวที่จะทดลองความคิดใหม่ ๆ การจัดการตนเองจะต้องเปิดใจรับความคิดใหม่ ๆ เพื่อนำมาทดลอง การรู้จักกับวิธีการและวิธีคิดใหม่มาใช้ในการทำงาน จะเป็นการเปลี่ยนแปลงแนวคิดทั้งหมดให้เหมาะสมกับปัญหาและสถานการณ์

การรู้จักตนเองและการจัดการตนเอง เป็นบทเรียนที่ยากที่สุดของชีวิต แต่เป็นสิ่งที่มีความสำคัญที่สุดหากกระทำได้ เพราะเราไม่สามารถที่จะเปลี่ยนแปลงบุคคลอื่น แต่เราสามารถควบคุมตนเองได้ ดังนั้นต้องจัดการกับตัวเองก่อนจึงจะค้นพบวิธีการจัดการกับคนอื่น

6. หลักธรรมทางพุทธศาสนา

หลักธรรมทางพุทธศาสนาเพื่อความมีมนุษยสัมพันธ์ที่ดี คือ สังคหวัตถุธรรม 4 ได้แก่

6.1 **ทาน หรือ จาคะ** หมายถึง การรู้จักให้ รู้จักเสียสละ ไม่หวงแหนกอบโกยไว้แต่ผู้เดียว เป็นการสอนให้รู้จักลดละความเห็นแก่ตัว รู้จักเสียสละส่วนตนให้แก่บุคคลอื่นและสังคม

6.2 **ปิยวาจา** หมายถึง การมีวาจาอันประเสริฐ กล่าวคือ ไม่พูดปด ไม่พูดหยาบ ไม่พูดเพ้อเจ้อ และไม่พูดส่อเสียด เหน็บแนม

6.3 **อิตถจริยา** หมายถึง เป็นการทำงานให้เป็นประโยชน์เกื้อกูลกันตามโอกาสและเวลา

6.4 **สมานัตตา** หมายถึง การทำตนเสมอต้นเสมอปลายไม่เย่อหยิ่งจองหอง มีความอ่อนน้อมถ่อมตน มนุษยสัมพันธ์แบบไทย ๆ จึงเป็นพื้นฐานในการเสริมสร้างความสัมพันธ์อันดีระหว่างกัน หลักการและแนวคิดต่าง ๆ ที่เสนอไว้ในบทความนี้เป็น “ศาสตร์” ส่วนการจะนำไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อตนเองและผู้อื่น เพื่อให้มีประสิทธิภาพและเกิดประสิทธิผลในการทำงานร่วมกัน จำเป็นจะต้องอาศัย “ศิลป์” ของแต่ละบุคคล โดยเริ่มต้นจากการรู้จักและเข้าใจตนเอง และรู้จักความต้องการของผู้อื่น (ธรรมชาติของมนุษย์) เพราะอำนาจที่ยิ่งใหญ่ คือ การครองใจคน เพื่อผลสำเร็จของงาน

บรรณานุกรม

1. Peter F. Drucker, quoted by T. W. Engstrom and R. A. Mackenzie in Managing your time Grand Rapids, Mich : Zondervan Books, 1967
2. Robert M. Fulmer. "Practical Human Relations", Richard D. Irwin, Inc., 1977.

ท่านที่สมัคร เป็นสมาชิกตลอดชีพของสมาคมฯ
หากต้องการ เอกสารการประชุมประจำปี
หรือวารสารฉบับย้อนหลัง (ฟรี) กรุณาติดต่อ
ได้ที่สำนักงานฝ่ายวารสาร ภาควิชา เภสัช-
วิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

อภินันทนาการจาก



บริษัท ไบโอสแลป จำกัด

สำนักงานใหญ่ : 38/5-6 ถนนสุขุมวิท 39 (ซอยพร้อมพงศ์) กรุงเทพฯ 10110
โทรเลขย่อ "ไบโอฟาร์ม" กรุงเทพฯ โทร. 2580575 9, 2590090-7

ห้างหุ้นส่วนจำกัด บางกอกเคมาร์ท

ผู้จำหน่าย SIGMA CHEMICALS, USP REFERENCE STANDARDS
DISSOLUTION CALIBRATOR, เครื่องแก้วและเครื่องมือวิทยาศาสตร์
โทร. 3880799, 4825049

ยาเก่า มาเข้าใจกันใหม่

ธาดา ยิบอินซอย

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

จะยกตัวอย่างของยาบางชนิดที่ใช้สำหรับโรคหัวใจ และที่ความเข้าใจหรือที่ฤทธิ์ของยาในบางประการ ยังไม่เป็นที่ยอมรับ หรือในบางกรณีที่ผลของการรักษาออกมาอย่างไรไม่คาดหวัง หวังว่าข้อคิดเห็นที่จะให้ในที่ประชุมจะเป็นสื่อให้เกิดความสนใจในการทำการศึกษาให้กว้างขึ้น

1. Beta blocker ขณะนี้ได้ใช้สำหรับลดความดันโลหิตสูงและเพื่อลดอาการและโรคแทรกจากโรคเส้นเลือดโคโรนารีโดยลดสมรรถภาพของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (negative inotropism) และในบางกรณีใช้เป็น antiarrhythmic

แต่

1.1 ใช้กลไกอะไรในการลดความดันโลหิตในคน? ขึ้นอยู่กับ selectivity หรือ ISA หรืออะไรอย่างอื่น?

1.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง Beta-1 และ Beta-2 ใน physiologic response

1.3 Beta blocker อาจทำให้ภาวะ heart failure ดีขึ้นได้ ไม่ว่าจะเป็น systolic หรือ diastolic? เป็นไปได้หรือไม่?

1.4 Beta blocker มีฤทธิ์ทาง anti-hypertrophy หรือเปล่า?

2. Digitalis: ใช้รักษา systolic heart failure และจากการลด a-v conduction ฉะนั้นจะช่วยควบคุม supraventricular tachycardia

แต่

2.1 กลไกที่ออกฤทธิ์ใน heart failure ชนิด systolic และมีข้อมูลว่าช่วยชีวิตผู้ป่วยจริงหรือไม่?

2.2 ความสัมพันธ์ระหว่าง digitalis ที่รับประทาน, ระดับในเลือด, ระดับในหัวใจ และการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจและการออกกำลังกายเป็นที่ทราบกันหรือไม่?

3. Calcium entry blocker (CEB): ออกฤทธิ์โดยลดการบีบตัวของ smooth muscle, เป็น anti-arterial spasm, ใช้ใน ischemic heart, ใน hypertension และในบางกรณีสำหรับ anti-arrhythmic (เช่น verapamil ใน supra ventricular tachycardia)

แต่

3.1 ผลของการรักษาใน ischemic heart syndromes ต่าง ๆ ดีตามที่คาดหรือไม่?

ฉันทินนทานการจาก

ภก.จารุโรจน์ ตำนเกียรติก้อง

ท.จ. ห้างขายยากรุงเทพฯ ฟามาซี

611 เชียงสะพานเจริญนคร 8 บุคคโด ธนบุรี กทม. 10600

CLINICAL APPLICATIONS OF GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF)

Prof. M.J. Humphry

Roche Pharmaceutical & Chemical Co., Ltd.

Haematopoietic growth factors control the proliferation, maturation and functional activity of various blood cell lineages.

Those of most clinical interest control cell production in the erythroid and granulocyte-macrophage lineages namely, erythropoietin, (Epo) the colony stimulating factors (G-CSF, GM-CSF, M-CSF and Multi-CSF (IL-3), and IL-6 and stem cell factor (SCF). Of these, G-CSF and GM-CSF have undergone clinical trials.

The granulocyte colony stimulating factors have their major proliferative effects on committed progenitor cells and their maturing progeny. Thus, G-CSF stimulates the formation of maturing granulocytic colonies.

Early studies established the G-CSF causes a rapid, dose-dependent and quickly reversible increase in peripheral blood neutrophil counts after i.v. or s.c. application. More recent studies with G-CSF in cancer patients showed substantial reductions in duration and severity of neutropenia following cytotoxic chemotherapy, followed by decreased rates of infectious complications and reduced need for chemotherapy dose reduction or delay.

Recent randomized, placebo-controlled phase III clinical studies with G-CSF in tumor patients have confirmed the reduction of neutropenia and infectious complications. It was also established that G-CSF effect on myelopoiesis is sustained over multiple cycles of chemotherapy and does not occur at the expense of hematopoiesis in other cell lineages.

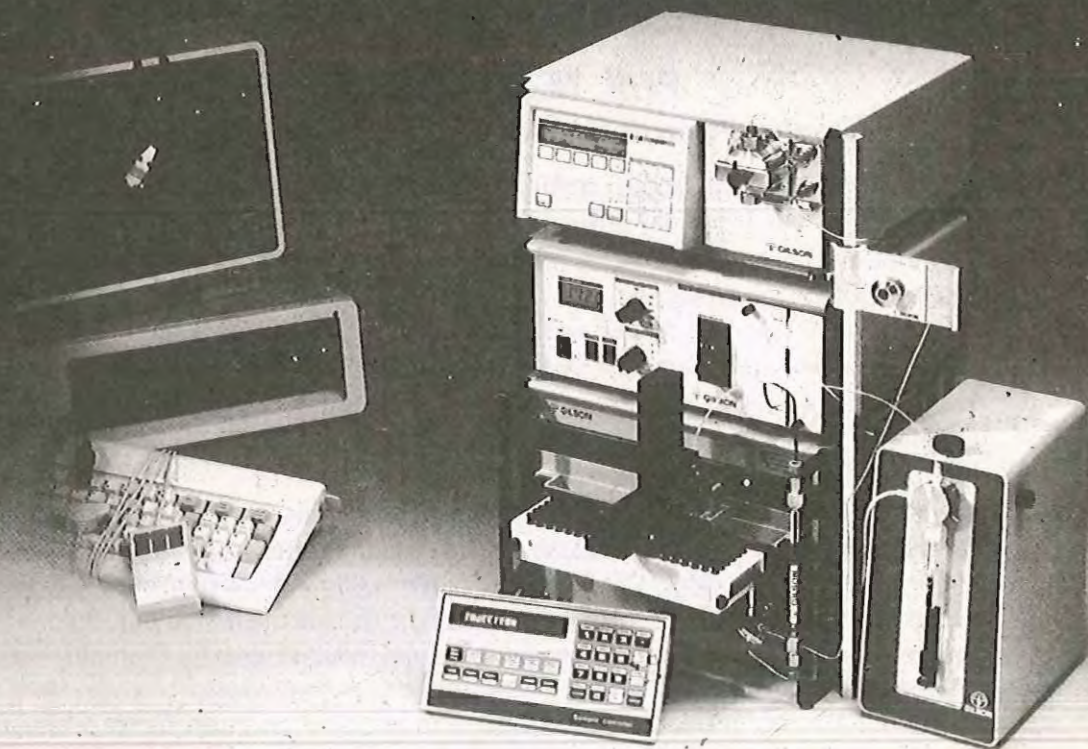
Several studies have been carried out to determine if G-CSF also offers benefit to patients who receive myeloablative chemotherapy which requires bone marrow (BM) or peripheral blood progenitor cell (PBPC) support. Studies of the use of G-CSF in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease, breast cancer and various lymphoid malignancies demonstrated up to a 10-day reduction in the duration of neutropenia, less antibiotic use, less parenteral nutrition and less time in hospital. The duration of thrombocytopenia has not been significantly reduced by either G-CSF or GM-CSF in most studies.

The tolerability profile of G-CSF is favourable. The most frequent side effect is mild to moderate bone pain which occurs in up to 15% of patients depending on G-CSF dosages, and responds well to analgesics.

Other observations include moderate and reversible serum biochemical abnormalities. There is no evidence that G-CSF causes systemic adverse effects sometimes observed with other biological mediators, namely fever, hypotension, dyspnea, or capillary leak syndrome.

Future development issues with G-CSF include evaluation in a broader range of chemotherapy regimens, and to explore the potential of G-CSF to allow new treatment schedules and higher doses of chemotherapy (does intensification or escalation).

How we made a better HPLC system for QC/QA analysis



We started by eliminating the computer

Our new programmable 307 Pump is at the heart of the system. It controls other system components: an auto-injector, detector and integrator or data analysis system. This system is less expensive than most computer-based QC/QA systems and much easier to operate, too. All the information you need to start a run flashes on the front panel display.

Another key feature of the 307 is that it provides extremely smooth flow rates for repetitive retention times. And flow accuracy is unaffected by pressure changes or by the nature of the liquid.

Then we added an auto-injector that ensures accurate, reproducible results

The Gilson 231/401 Auto-Sampling Injector is another key component in the system. It automates the preparation and injection of up to 120 samples. (A larger capacity unit is available that can handle up to 540 samples.) A built-in rinsing function virtually eliminates cross-contamination due to carry-over. And because the 231/401 loads the sample directly into the injection valve, sample consumption is reduced.

Plus, all these benefits for QC/QA applications

- System requires less than 2 sq. ft. of bench space. Ideal for labs with multiple systems and minimal space.
- Quick system set-up. You can assemble the QC/QA system in 30 minutes or less. All connections are easily accessible.
- Simplifies compliance with GLP guidelines. 307 Pumps have built-in functions for tracking pump head usage.

To learn more about these and other advantages of the Gilson HPLC system for QC/QA analysis, contact your local Gilson representative. Or call us toll-free.

GILSON

Call 800-445-7661

ผู้แทนจำหน่าย

ห้างหุ้นส่วนจำกัด หริกุล

28/3-4 สุขุมวิท 69 กรุงเทพฯ 10110 โทร. (02) 3914993-4, 3911890, 3919425. FAX (662) 3918100

Drug treatment of Peptic Ulcer

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ปัญญา โอวาทพารพ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Peptic ulcer เป็นโรคที่พบบ่อย ⁽¹⁾ การรักษา peptic ulcer ด้วยยาในปัจจุบันได้ผลดี ในแง่ของการลดอาการ การทำให้แผลหาย และป้องกันการเป็นกลับมาใหม่ของ peptic ulcer⁽²⁾

Pathogenesis ของ peptic ulcer ^(3, 4) ความรู้เกี่ยวกับ pathogenesis ของ peptic ulcer ยังไม่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตาม องค์ประกอบใหญ่เกี่ยวกับการเกิด peptic ulcer แบ่งได้เป็น 2 อย่าง คือ 1. กลไกการป้องกัน (Defence mechanism) 2. กลไกของการทำให้เกิดแผล (aggressive factor) นอกจากนี้ องค์ประกอบจากภายนอกก็อาจจะมีส่วนในการทำให้เกิด peptic ulcer (ตารางที่ 1) ความสัมพันธ์ระหว่างองค์ประกอบต่าง ๆ แสดงให้เห็นในรูปที่ 1

การรักษา peptic ulcer

เมื่อดูตาม pathogenesis แล้วการรักษา peptic ulcer สามารถทำได้โดย 1. ลด acid และ pepsin 2. เพิ่ม mucosal defence 3. โดยการเพิ่ม mucosal defence ร่วมกับการลดกรด นอกจากนี้ การขจัดองค์ประกอบอื่นเช่น NSAID การสูบบุหรี่ มีประโยชน์ในการรักษา peptic ulcer ส่วนการขจัด Helicobacter pylori อาจจะมีประโยชน์

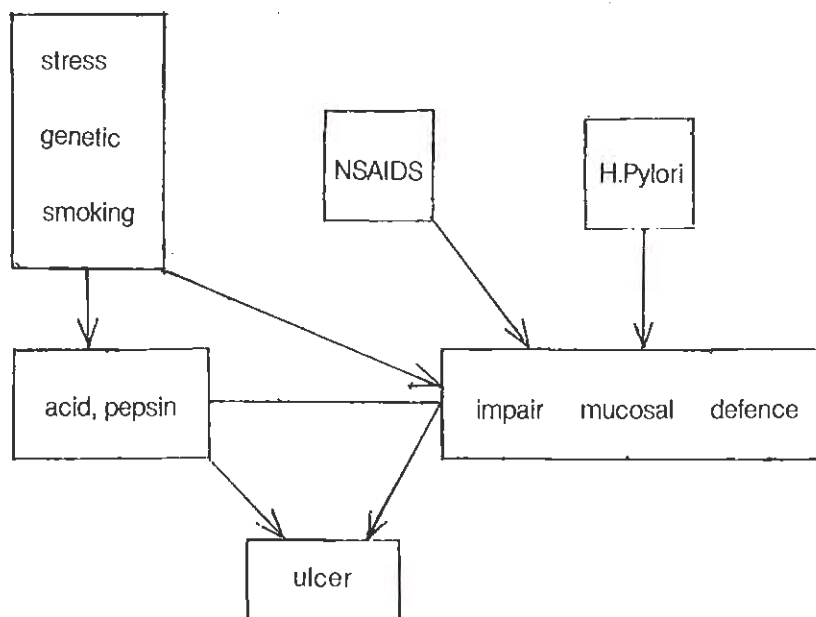
การลดกรด

การลดกรดในกระเพาะลงนั้น เมื่อดูตามกลไกที่ควบคุมการหลั่งกรด (รูปที่ 2) จะเห็นว่าการลดกรดสามารถทำได้หลายทางคือ 1. ใช้ต่างไป neutralized acid ใน lumen 2. block acetylcholine 3. block histamine₂ receptor 4. block gastrin 5. block $H^+ - K^+$ ATPase pump

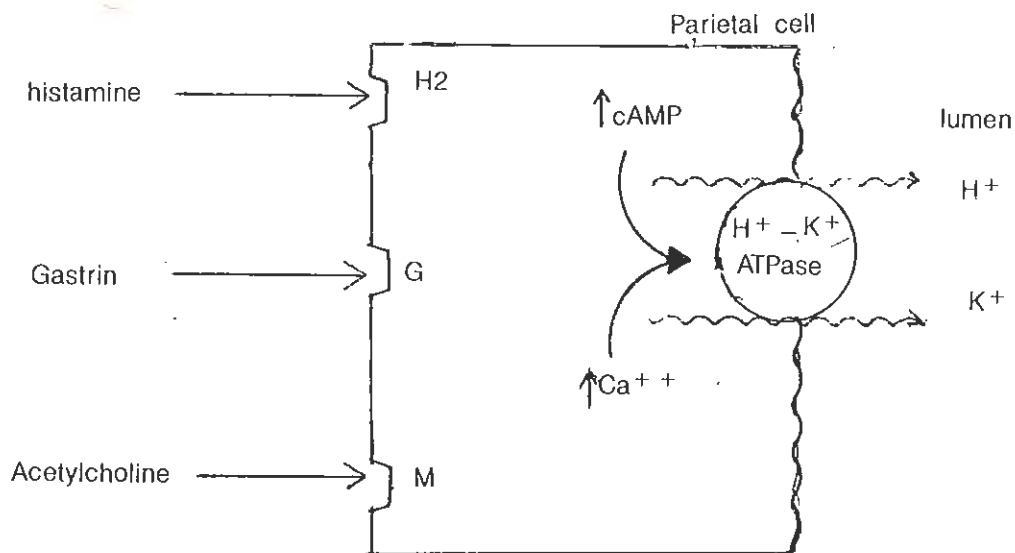
ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันเพื่อลดกรดนั้นมี antacid, anticholinergic H_2 antagonist และ $H^+ - K^+$ ATPase pump inhibitor

ตารางที่ 1 องค์ประกอบที่อาจจะทำให้เกิด peptic ulcer

กลไกการป้องกัน	กลไกที่ทำให้เกิดแผล	องค์ประกอบภายนอก
Mucous	acid	NSIADS
Mucosal barrier	pepsin	smoking
Bicarbonate		stress
Blood flow		Helicobacter pylori
Prostaglandin		genetic



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ขององค์ประกอบที่ทำให้เกิด peptic ulcer



รูปที่ 2 diagram แสดง parietal cell และ mediators ที่เกี่ยวข้องกับ acid secretion H₂ = histamine receptor, G = gastrin receptor และ M = muscarinic receptor.

Antacids⁽⁵⁻⁸⁾

antacid ถูกนำมาใช้เป็นเวลานานโดยที่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาในการรักษาจนกระทั่งในปี พ.ศ.2520 Peterson ได้ทำการทดลอง พบว่า antacid ขนาดสูง โดยมี neutralizing capacity 1008 mmol ต่อวัน แบ่งให้วันละ 7 ครั้ง สามารถทำให้ duodenal ulcer (DU) หายได้ดีกว่า placebo แต่พบผลข้างเคียงได้บ่อยและการกินยาไม่สะดวกสำหรับผู้ป่วย การศึกษาเพิ่มเติมในระยะต่อมา พบว่าการใช้ antacid ขนาดน้อย 175-200 mmol ให้วันละ 7 ครั้ง ก็สามารถทำให้ duodenal ulcer หายได้ดีกว่า placebo นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่าการใช้ antacid tablet 120 mmol ต่อวัน แบ่งให้ 4 ครั้ง ก็สามารถทำให้แผล duodenal ulcer หายได้ การศึกษาโดยใช้ antacid 88 mmol ต่อวัน เปรียบเทียบกับ cimetidine 800 mg ต่อวัน⁽⁷⁾ พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา duodenal ulcer ใกล้เคียงกัน Hunter⁽⁸⁾ พบว่าการใช้ antacid tablet (Maalox TC) 3 X4 หลังอาหารและก่อนนอน มีประสิทธิภาพในการรักษา DU เท่ากับ ranitidine 150 mg วันละ 2 ครั้ง การรักษา gastric ulcer ด้วย antacid นั้น ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับใน DU รายงานส่วนใหญ่ พบว่า ไม่แตกต่างจาก placebo บางรายงานพบว่า ดีกว่า placebo

side effects⁵ ผลข้างเคียงของ antacid ในขนาดสูงคือท้องผูกและท้องเสีย ลดการดูดซึมของยา บางตัว ทำให้ระดับของ aluminium, magnesium ในเลือดสูงขึ้น ระดับของ phosphate ลดลง ส่วนผลข้างเคียงในขนาดน้อยๆ มีการศึกษาไม่มาก อาการท้องเสียและอาการท้องผูกอาจจะพบได้ ระดับของ aluminium สูงขึ้นได้

H2 antagonist^(2, 9, 10)

Histamine2 antagonist ที่มีใช้ในปัจจุบันนี้ได้แก่ cimetidine, ranitidine, nizatidine, famotidine และ roxatidine โดยที่ 4 ตัวแรกเป็นยาซึ่งได้รับการ approve จาก FDA ของสหรัฐอเมริกา ส่วน roxatidine มีใช้กันทางประเทศยุโรป

Cimetidine เป็น H2 antagonist ตัวแรกที่ใช้ทางเวชปฏิบัติ แล้วพบว่าได้ผลในการรักษาดี ผลข้างเคียงมีน้อย ตามมาด้วย ranitidine ซึ่งก็มีผลการรักษาดีและผลข้างเคียงน้อย ส่วน nizatidine และ famotidine ออกมาใกล้เคียงกัน พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาและผลข้างเคียงน้อย สำหรับ roxatidine ผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาดี ส่วนผลข้างเคียงและความปลอดภัยของยายังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม

คุณสมบัติของ H2 antagonist แต่ละตัวได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 และตารางที่ 3 จะเห็นว่า potency ในการลดกรดของยาแตกต่างกัน 20-50 เท่า โดยที่ cimetidine มี potency น้อยที่สุด famotidine มากที่สุด ส่วน ranitidine, roxatidine และ nizatidine มี potency ใกล้เคียงกัน ส่วนตารางที่ 4 และ 5 แสดงขนาดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยไตพิการ และผู้ป่วยในช่วงอายุต่าง ๆ

ประสิทธิภาพของยา ในการรักษา peptic ulcer^(4, 11, 12)

Duodenal ulcer^(4, 11, 12) ผลการรักษาแผล duodenal ulcer ด้วย H2 antagonist แต่ละตัว ไม่รวม roxatidine โดยใช้ขนาดของยาตามตารางที่ 2 อยู่ในเกณฑ์ดี และประสิทธิภาพของยาแต่ละตัวใกล้เคียงกัน อัตราการหายของแผลประมาณร้อยละ 51,78 และ 92 หลังจากการรักษาด้วยยา 2,4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนประสิทธิภาพของ roxatidine ใกล้เคียงกับของ ranitidine ในบางรายงาน⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 2 H2 antagonist ที่มีใช้กันอยู่

ชื่อยา	Cimetidine	Ranitidine	Nizatidine	Famotidine	Roxatidine
Potency*	1	4-10	4-10	20-50	?
ขนาดยา	300 qid	150 bid	150 bid	40 hs	150 hs
(mg)	400 bid	300 hs	300 hs		75 bid
	800 hs				
Maintenance	400 hs	150 hs	150 hs	20 hs	75 hs
Dose (mg)					

* เปรียบเทียบกับ cimetidine

ตารางที่ 3 Pharmacokinetic ของ H2 receptor antagonist

	Cimetidine	Ranitidine	Nizatidine	Famotidine	Roxatidine
Bioavailability (%)	30-80	30-88	75-100	37-45	?
Time to peak concentration (hour)	1-2	1-3	1-3	1-3	3
Protein binding (%)	13-26	15	26-35	16	6-11
<i>Hepatic clearance (%)</i>					
Oral	60	73	22	50-80	?
IV	25-40	30	25	25-30	?
<i>Renal clearance (%)</i>					
Oral	40	27	57-65	25-30	?
IV	50-80	50	75	65-80	?
<i>Half life</i>					
(hr)	1.5-2.3	1.6-2.4	1.1-1.6	2.5-4	?

Gastric ulcer^(4, 9-11) H2 antagonist ที่ใช้กันอยู่มีประสิทธิภาพดีในการรักษา gastric ulcer ให้นาย อัตราการหายเท่ากับร้อยละ 63,75 และ 88 หลังการรักษา 4,6 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ การให้ยาก่อนนอนเพียงครั้งเดียวก็ไ้ผลดี อย่างไรก็ตาม การรักษา gastric ulcer ด้วย H2 antagonist โดยเฉลี่ยแล้วจะหายช้ากว่า duodenal ulcer

Recurrent ulcer แผล peptic ที่เกิดหลังการผ่าตัด vagotomy, partial gastrectomy หรือ vagotomy + partial gastric resection รักษาด้วย H2 antagonist cimetidine หรือ ranitidine อัตราการหายของแผลเท่ากับร้อยละ 58-96 หลังการรักษา 4-6 สัปดาห์

Zollinger Ellison Syndrome (Z-E)⁽¹¹⁾ ยากลุ่ม H2 antagonist อาจจะมีประโยชน์ใน Z-E syndrome อย่างไรก็ตาม ขนาดของยาที่ใช้ค่อนข้างสูง และบางครั้งยาไม่ได้ผล ในปัจจุบันนี้การรักษาผู้ป่วย Z-E ด้วยยา omeprazole มีประสิทธิภาพดีมาก บทบาทของ H2 antagonist จึงลดลงมากใน Z-E

Maintenance therapy⁽¹¹⁻¹³⁾

H2 antagonist ขนาดน้อยๆ มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเป็นกลับมาใหม่ (recurrence) ของ duodenal ulcer ได้ ส่วนประสิทธิภาพในการป้องกันการเป็นกลับมาใหม่ของแผล gastric ulcer นั้น ต่ำกว่าใน duodenal ulcer อย่างไรก็ตาม การป้องกันการเกิดใหม่ของ peptic ulcer นั้น ยังไม่มีข้อมูลว่าสามารถจะลดอัตราการแทรกซ้อนของ peptic ulcer ลง ความเห็นเกี่ยวกับการให้ maintenance therapy โดย H2 antagonist ยังไม่ตกลงกันอย่างชัดเจน ในกรณีที่จะให้ maintenance therapy ได้มีผู้ให้หลักเกณฑ์ไว้คือ^(11, 12) 1) ผู้ป่วยที่มีโรคแทรกซ้อนเกิดขึ้น 2) ผู้ป่วยซึ่งมีการเป็นกลับมาใหม่ของแผล ภายใน 3 เดือนหลังจากที่แผลหายด้วยการรักษา 3) ผู้ป่วยที่มีอาการมากกว่า 2 ครั้งใน 1 ปี 4) ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดแต่มีโรคอื่นร่วม ทำให้การผ่าตัดมีอัตราการเสี่ยงสูงหรือผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด สำหรับยาที่ได้นั้น พบว่า cimetidine และ ranitidine เป็นยาที่ปลอดภัยในการรักษาเป็นเวลานานกว่า 1 ปี ส่วน famotidine และ nizatidine ข้อมูลการใช้ยานานกว่า 1 ปียังมีน้อย สำหรับข้อมูลของการใช้ maintenance ใน 1 ปี พบว่าผลข้างเคียงน้อย

Side effects⁽²⁾ ผลข้างเคียงของยา H2 antagonist มีค่อนข้างน้อย องค์ประกอบที่ส่งเสริมการเกิดผลข้างเคียงคือ multiple medical illness, hepatic หรือ renal dysfunction และอายุมาก ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ diarrhea (1-3%) headache (2-3%) drowsiness (1-2%) fatigue (2%) muscular pain (2%) constipation (1%) ผลข้างเคียงอื่นที่พบได้น้อยกว่า 1% ได้แก่ mental confusion, dizziness, gynecomastia, impotence, loss of libido, neutropenia, thrombocytopenia, agranulocytosis, elevated liver enzyme, drug fever, allergic reactions, elevated serum creatinine, interstitial nephritis, arthralgia, myalgia, polymyositis, minor หรือ severe skin reaction, bradycardia, tachycardia, hypotension และ cardiac arrhythmia

Drug interaction พบใน cimetidine บ่อยกว่าตัวอื่น (ตารางที่ 6) เป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการให้ยา H2 antagonist

side effects ผลข้างเคียง diarrhea พบได้ประมาณ 8% (4-13%) ผลข้างเคียงอื่นพบได้ไม่บ่อย ได้แก่ปวดท้อง dyspepsia เพื่อย คลื่นไส้ ปวดศีรษะ แน่นท้อง ท้องผูกและมึนศีรษะ (light headedness)

หลักเกณฑ์ในการเลือกใช้ยารักษา peptic ulcer

ในการเลือกใช้ยารักษา peptic ulcer นั้นต้องพิจารณาปัจจัยต่อไปนี้คือ

1. ประสิทธิภาพของยา ยาที่กล่าวมาทั้งหมดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน
2. วิธีการใช้ยา ยาที่สามารถให้วันละครึ่งได้ ได้แก่ omeprazole และ H2 antagonist จึงเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับยาตัวอื่น
3. ผลข้างเคียงของยา antacids ขนาดน้อย และ H2 antagonist มีผลข้างเคียงน้อยกว่าตัวอื่น
4. ตัวผู้ป่วย การพิจารณาเลือกยาต้องดูว่าผู้ป่วยเป็นอย่างไร เช่นหญิงตั้งครรภ์ ควรให้ antacids ส่วนยาตัวอื่นควรจะหลีกเลี่ยง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดอยู่แล้วควรเลี่ยงการใช้ cimetidine เนื่องจากมีโอกาสที่จะเกิด drug interaction ผู้ป่วยซึ่งมีอาการผิดปกติทางสมอง เช่น ซึม cimetidine และ ranitidine อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางสมองได้ ควรจะหลีกเลี่ยง เพราะอาจจะทำให้เกิดความสับสนได้ว่าอาการที่เป็นเกิดจากยาหรือว่าโรคเอง ผู้ป่วยที่มีไตพิการควรจะหลีกเลี่ยงการใช้ antacids ขนาดสูง หรือ sucralfate เพราะอาจจะทำให้เกิดอาการของพิษจาก aluminium ได้
5. ราคา ยา เป็นปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณา เช่น omeprazole เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีมาก แต่ราคาแพง การให้ยาตัวนี้จึงควรมีปัจจัยอื่นประกอบเช่น เศรษฐฐานะของผู้ป่วย ประวัติการใช้ยาอื่นแล้วไม่ได้ผล หรือมีอาการรุนแรงมากต้องการลดอาการเร็ว
6. ประวัติการรักษา ถ้าเคยรักษาแล้วไม่ได้ผลด้วยยามาก่อน ต้องพิจารณาใช้ยากกลุ่มใหม่หรือใช้ยาตัวอื่น

เมื่อดูภาพรวมทั้งหมดแล้วจะเห็นว่าการรักษา peptic ulcer ส่วนใหญ่ ยาที่มีประโยชน์และน่าใช้คือ H2 antagonist เพราะว่า ราคาพอประมาณ ประสิทธิภาพดี สะดวกในการใช้เพราะให้ครั้งเดียวได้ ผลข้างเคียงต่ำและความปลอดภัยของยาสูง ผู้ป่วยจำนวนน้อย ที่มีปัจจัยที่ทำให้การใช้ยา H2 antagonist ไม่เหมาะสมดังที่กล่าวมาแล้ว จึงต้องเลือกใช้ยากกลุ่มอื่น

Miscellaneous

สำหรับยาตัวอื่นที่มีรายงานในการรักษา peptic ulcer ซึ่งข้อมูลมีไม่มาก หรือมีผลข้างเคียงมาก^{4, 13, 19, 20, 23, 24} ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ arbaprostil, enprostil, nocloprost (prostaglandin analog), bromocriptine, amantadine (dopamine agonist), acetazolamide (carbonic anhydrase inhibitors), proglumide (antigastrin), carbenoxolone (glycyrrhizic acid derivative), cetrexate และ trimipramine (tricyclic antidepressant) ไม่ได้กล่าวถึงในรายละเอียดในบทความนี้ ส่วนยาที่ไม่ได้กล่าวถึงในที่นี้หาอ่านได้ในบทอื่นของหนังสือเล่มนี้

References

1. Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. in Sleisenger MH, Fordtran JS. eds. Gastrointestinal disease : pathophysiology ; diagnosis ; management. WB Saunders. Philadelphia. 1989 ; 814-878.
2. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists : standard therapy for acid-peptic diseases (First of two parts) New Eng J Med 1990 ; 323 : 1672-80.
3. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. New Eng J Med 1990 ; 322 : 909-16.
4. Emas S. Medical principles for treatment of peptic ulcer. Scand J Gastroenterol 1987 ; 22 (suppl 137) 28-32.
5. Berstad A, Weberg R. Antacids in the treatment of gastroduodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 : 385-91.
6. Lanza FL, Sibley CM. Role of antacids in the management of disorders of the upper gastrointestinal tract : review of clinical experience 1975-1985. Am J Gastroenterol 1987 ; 82 : 1223-41.
7. Zaterka S, Cordeiro F, Lyra L, et al, Very-low dose antacid in treatment of duodenal ulcer comparison with cimetidine. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 1377-83.
8. Hunter JO, Walker RJ, Crowe J, Gillies RR, Gillies KR, Gough KR, Lorber S. Double-blinded multicenter study comparing Maalox TC Tablets and ranitidine in healing of duodenal ulcers. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 911-16.
9. Morton DM. Pharmacology and toxicology of nizatidine. Scand J Gastroenterol 1986 ; 22 (suppl 136) 1-8.
10. Huttemann W. A comparison of roxatidine acetate and ranitidine in duodenal ulcer healing. Drugs 1988 ; 35 (suppl 3) 90-5.
11. Feldman M, Burton ME. Histamine2-receptor antagonists : standard therapy for acid-peptic diseases (Second of two parts) New Eng J Med 1990 ; 323 : 1749-55.
12. Sontag SJ. Current status of maintenance therapy in peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1988 ; 83 : 607-17.
13. Berardi RR, Savitsky ME, Nostrant TT. Maintenance therapy for prevention of recurrent peptic ulcers. Drug Intell Clin Pharm 1987 ; 21 : 493-501.
14. Carmine AA, Brogden RN. Pirenzepine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. Drugs 1985 ; 30 : 85-126.
15. Giorgi-Conciato M, Daniotti S, Ferrari PA, Gaetani M, Petrin G, Sala P, Valentini P. Efficacy and safety of pirenzepine in peptic ulcer and in nonulcerous gastroduodenal diseases. A multicentre controlled clinical trial. Scand J Gastroenterol 1982 ; 17 (suppl 81) 1-42.
16. Dotevall G. Advance in Gastroenterology with the selective antimuscarinic compound-Pirenzepine. Excerpta Medica Amsterdam 1982 ; 1-256.
17. Jones JB, Bailey RT Jr. Misoprostol : a prostaglandin E1 analog with antisecretory and cytoprotective properties. DICP 1989 ; 23 : 276-82.

18. Rachmilewitz D, Chapman JW, Nicholson PA. A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in outpatients. *Dig Dis Sci* 1986 ; 31 (suppl) 75s-80s.
19. Lauritsen K, Havelund T, Laursen LS, Bytzer P, Kjaergaard J, Rask-Madsen J. Enprostil and ranitidine in prevention of duodenal relapse : one year double blind comparative trial. *BMJ* 1987 ; 294 : 932-34.
20. Euler AR, Bailey RJ, Brandon ML, et al. Arbaprostil 15(R)-15-Methyl prostaglandin E2 in single nighttime dose of either 50 or 100 microgram in acute duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 98-103.
21. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 1988 ; 2 : 1277-80.
22. Naurang M, Roth S, Graham DY, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer. : a randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 1991 ; 115 : 195-200.
23. Sikiric P, Rotkvic I, Mise S et al. Dopamine agonists prevent duodenal ulcer relapse. A comparative study with famotidine and cimetidine. *Dig Dis Sci* 1991 ; 36 : 905-10.
24. Konturek SJ, Konturek JW, Kwiecien N, et al. Gastric protection by nocolprost against aspirin damage in humans. *Scand J Gastroenterol* 1991 ; 26 : 231-36.

Drugs Used in Peptic Ulcers

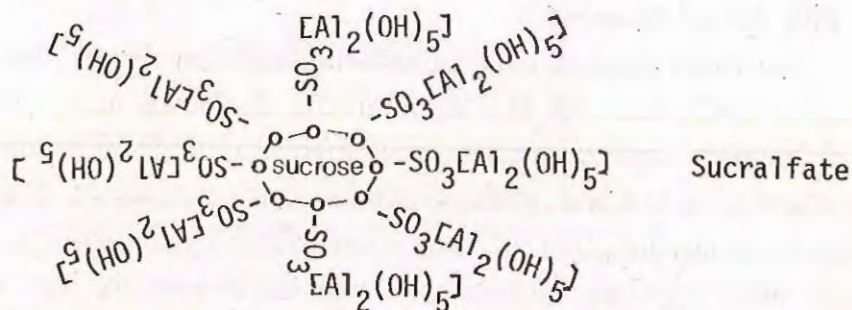
ผศ.นพ.อุทัย เก้าเอี้ยน

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Sucralfate

Sucralfate เป็น basic aluminum salt ของ sucrose octasulphate ที่ไม่ถูกดูดซึมในลำไส้ เมื่อยาแตกตัวในกระเพาะอาหารจะรวมตัวเป็นสารคล้ายวุ้นในภาวะกรด แล้วจับตัวกับแผลและเย็บในกระเพาะอาหาร ทำให้เคลือบแผลป้องกันการถูกกรดน้ำย่อย ในตัวยามี aluminum อยู่ร้อยละ 18.2-20.7 โดยน้ำหนัก น้ำหนักโมเลกุล 2385

สูตรเคมีของยา เรียกว่า alpha-D-glucopyranoside, beta-D-fructofuranosyl-octakis (hydrogen sulfate), aluminum complex มีลักษณะสูตรโครงสร้าง ดังรูป



ยามีฤทธิ์ป้องกันการทำลายเย็บกระเพาะ ทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง ลดการอักเสบและรักษาแผล โดยมีผลหลายอย่าง ในลักษณะของ cytoprotection โดยไม่เกี่ยวข้องกับการลดการสร้างกรดน้ำย่อย

1. ลด pepsin โดยตัวยายับกับ pepsin ลดปริมาณและความเข้มข้นในกระเพาะ ทำให้ย่อยโปรตีน glycoprotein และเซลล์น้อยลง ตัวยายับโปรตีนป้องกันการรวมตัวเป็น pepsin-protein complex ซึ่งเป็นตัวสำคัญในการย่อยโปรตีน

2. ป้องกันเนื้อเยื่อ โดยยากลายเป็นเกราะ (polyanion gel) ระหว่างผิวนอกของเย็บกระเพาะ และสารในกระเพาะ โดยป้องกันการดูดซึมของกรด, pepsin, bile acids, bile salts และ phospholipases

3. ผลต่อ arachidonic acid โดยกระตุ้น mucosal macrophages, เพิ่ม mucosal cyclooxygenase activity, เพิ่มการสร้างและหลั่ง leukotriene C_4 เพิ่มการหลั่ง prostaglandin จาก gastric mucosa โดยผลจากตัวยานหรือจาก aluminum หรือผ่านทาง epidermal growth factor

4. ผลต่อเย็บเมือกในกระเพาะ (mucus) ยาเพิ่มปริมาณ aluminum และ carbohydrate ในเย็บเมือก ทำให้ป้องกันกรดได้ เพิ่มความหนืดลดการละลายน้ำ ปรับขบวนการแลกเปลี่ยนสาร sodium และ hydrogen และเพิ่มปริมาณเย็บเมือก (acid glycoprotein) โดยขบวนการทั้งที่ต้องพึ่งและไม่ต้องพึ่ง prostaglandin และลดการทำลายเย็บเมือกจาก pepsin A และมีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียในกระเพาะอาหาร

5. ผลต่อการหลั่ง bicarbonate โดยการหลั่งเพิ่มขึ้นจากการกระตุ้นของ prostaglandin และความหนาของพื้นผิวเยื่อบุกระเพาะ

6. ผลต่อการซ่อมแซมและเสริมสร้างเนื้อเยื่อ โดยผลของ epidermal growth factor และ fibroblast growth factor ต่อเนื้อเยื่อ มีการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดบริเวณเยื่อบุผิวเพิ่มการสร้างเซลล์โดย prostaglandin และเพิ่ม Somatostatin

ยาที่ใช้ในปัจจุบันเป็นยาเม็ดสีขาว 2 ขนาด ขนาด 500 มิลลิกรัม และขนาด 1 กรัม ขนาดรับประทาน โดยทั่วไปให้ 1 กรัม ก่อนอาหาร วันละ 3 ครั้ง และก่อนนอน รวม 4 กรัมต่อวัน เมื่อยาแตกตัวในกระเพาะอาหารจะจับผลโดยเกือบไม่ดูดซึม แต่ aluminium จะถูกดูดซึม 728-828 มิลลิกรัมต่อวัน ยาถูกขับถ่ายทางอุจจาระร้อยละ 98 ส่วน aluminium จะถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นในคนที่ไตปกติมากกว่าช่วงไม่ได้ใช้ยาถึง 10 เท่า แม้มีการใช้ยาต่อเนื่องเป็นปี ก็จะไม่เพิ่มระดับ aluminium ในกระแสเลือดตลอด แต่บางคนอาจเพิ่มขึ้นบ้างตั้งแต่ช่วงได้ยา 2-21 วัน แต่จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตที่เข้าเครื่องล้างไต ซึ่งอาจก่อให้เกิดปัญหา hypophosphatemia ในต่างประเทศมีชนิดน้ำแขวนตะกอน ซึ่งมีฤทธิ์เช่นเดียวกับชนิดเม็ด

Sucralfate สามารถรักษาได้ทั้ง duodenal ulcer, gastric ulcer ป้องกันภาวะเลือดออกจากแผลในกระเพาะลำไส้ และจากภาวะเครียด หรือจากยาแก้ปวดข้อ นอกจากนี้ยังป้องกันภาวะปอดบวมในผู้ป่วยอาการหนัก ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ในการรักษา duodenal ulcer ซึ่งเป็นเพียงโรคเดียวที่ได้รับการรับรองการใช้ยาในสหรัฐ ให้ใช้ยาในขนาด 1 กรัมต่อมื้อ วันละ 4 ครั้ง พบว่าได้ผลดีในการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก จากการศึกษาหลายแห่งพบว่าถ้าใช้ 2 สัปดาห์ แผลหายประมาณร้อยละ 34.7 ถ้าใช้นาน 4 สัปดาห์ขึ้นไป จะมีผลต่างกันไม่มาก โดยผลการรักษาที่ 4, 6, 8, 12 สัปดาห์ ทำให้แผลหายร้อยละ 77, 60, 82, 77 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonist, จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าโดยทั่วไปผลการหายจะดูเหมือนมีมากกว่าในกลุ่ม H₂-receptor antagonist มีบางรายทดลองใช้ขนาด 2 กรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลไม่ต่างกับการใช้ยา วันละ 4 ครั้ง มีบางรายงานพบว่ายานี้ให้ผลในการรักษาแผลในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ได้ดีเช่นเดียวกับผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ แต่ก็ไม่แน่นอนในการศึกษาอื่น มีบางรายเชื่อว่ายานี้จะลดการกลับเป็นแผลใหม่หลังหยุดยาเมื่อแผลหายแล้ว แต่ผลไม่แน่นอนในการศึกษาอื่น ๆ

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับในการใช้ยานี้ เพื่อป้องกันการกลับเป็นแผลใหม่โดยใช้ขนาดยา 1 กรัม ก่อนอาหารเช้า-เย็น ซึ่งพบว่าลดการกลับเป็นแผลใหม่ใน 12 เดือน จากร้อยละ 70-80 เหลือร้อยละ 27-38 ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับผลจากการใช้ H₂-receptor antagonist

สำหรับการใช้ยานี้รักษา gastric ulcer ในขนาดยา 1 กรัม วันละ 4 มื้อ นาน 8 สัปดาห์ขึ้นไป พบได้ผลทำให้แผลหายร้อยละ 60 ที่ 8 สัปดาห์ แต่บางแห่งพบว่าการใช้ยานี้ทำให้แผลบริเวณส่วนกลางของกระเพาะหายได้ร้อยละ 80 และ 90 ที่ 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ซึ่งพบว่าได้ผลกว่าการใช้ยาหลอกและให้ผลใกล้เคียงกับการใช้ H₂-receptor antagonist และพบว่าโอกาสแผลกลับเป็นใหม่จะน้อยเช่นกัน เมื่อใช้ยาต่อไปวันละ 2 กรัม (1 กรัม เช้า-เย็น) หรือ 3 กรัม (1 กรัม เช้า และ 2 กรัม ก่อนนอน) โดยเป็นใหม่หลังใช้ยา 6 เดือน ร้อยละ 20 และ 16 ตามลำดับ บางแห่งทดลองใช้เฉพาะ 2 กรัม ก่อนนอนก็ได้ผลเช่นกัน แต่ลักษณะการใช้ยาเช่นนี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ เพราะผลยังไม่แน่นอน และในบางรายงานพบว่าได้ผลน้อยกว่าการใช้ยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonist หลังใช้ยา 12 เดือน โอกาสกลับเป็นใหม่สูงถึงร้อยละ 30

มีการใช้ยานี้เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากแผล หรือในรายที่อยู่ในภาวะเครียดทางร่างกาย เช่น ผู้ป่วยหนักจากไฟไหม้ อุบัติเหตุทางสมอง ซึ่งจะมีโอกาสเลือดออกจากกระเพาะอาหารอักเสบได้มาก ซึ่งพบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม H_2 -receptor antagonists หรือ antacids บางคนเชื่อว่าได้ผลดีกว่า ถ้าใช้ขนาดสูงกว่าปกติ แต่ผลที่ได้ยังไม่แน่นอน

มีการทดลองใช้ยา sucralfate ร่วมกับ H_2 -receptor antagonists แต่ผลที่ได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยาโดยหนึ่งเพียงอย่างเดียว

ยานี้ยังมีคนใช้เพื่อภาวะปวดบวมที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ในกรณีผู้ป่วยหนัก และมีปัญหาสำคัญคืออาหารหรือเสลดลงปอด ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ antacid ลดโอกาสเกิดโรคจากร้อยละ 23 เป็น 12 และไม่ต่างจาก H_2 -receptor antagonist นอกจากนี้พบว่ายายังสามารถรักษา reflux esophagitis ได้ดีเช่น H_2 -receptor antagonist

นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานี้เพื่อรักษาแผลที่เกิดจากยาแก้ปวดข้อ โดยให้ผลไม่ต่างจาก H_2 -receptor antagonist แม้จะยังคงใช้ยาแก้ปวดข้อตลอด แต่ไม่สามารถป้องกันไม่ให้เกิดแผลจากยาแก้ปวดข้อได้ ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม prostaglandin เช่น Misoprostal มีผู้แนะนำให้ใช้ในระยะที่ชดยา ทำให้เส้นเลือดแข็งตัวที่ esophageal varices เพื่อป้องกันแผลบริเวณหลอดอาหารจากฤทธิ์ของยาฉีด แต่พบว่าได้ผลไม่ต่างจากยาที่ใช้รักษาในกลุ่มอื่น มีคนนำไปใช้รักษาโรคปากเปื่อย และลำไส้ใหญ่อักเสบ จากสาเหตุต่าง ๆ ในรูปสวนเก็บ บางรายงานได้ผลดี แต่ส่วนใหญ่จะได้ผลน้อยกว่ายา 5-aminosalicylic acid หรือ prednisolone สวนเก็บ

พิษข้างเคียงของยา ส่วนใหญ่เป็นผลจาก aluminium ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งมักจะเกิดปัญหาเมื่อ Serum aluminium มากกว่า 100-200 ไมโครกรัมต่อลิตร ทำให้เกิดอาการท้องผูก ร้อยละ 0-15 สำหรับผลข้างเคียงอื่น ๆ ไม่ต่างจากยาตัวอื่น หรือยาหลอก ซึ่งพบได้ร้อยละ 0-5 ได้แก่ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เป็นผื่นคัน ซึ่งโดยมากผลเหล่านี้ไม่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา ผลอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นได้แต่พบน้อย ได้แก่ ยารวมตัวในกระเพาะเป็นก้อนผิดปกติ (gastric bezoar), aluminium intoxication เช่น osteomalacia, microcytic hypochromic anemia และ hypophosphatemia ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวาย และต้องล้างถ่ายเลือดประจำ เกิด dialysis encephalopathy นอกจากนี้ยานี้อาจมีผลต่อการดูดซึมและการออกฤทธิ์ของยาบางอย่าง ได้แก่ ciprofloxacin, norfloxacin, theophylline, tetracycline, aminophylline, phenytoin, digoxin และ amitriptyline และยานี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กเล็ก ผู้หญิงตั้งครรภ์ หรือกำลังให้นมแม่เลี้ยงลูก และผู้สูงอายุ

กล่าวโดยสรุป ยานี้ใช้ได้ผลดีในการรักษา duodenal ulcer และ gastric ulcer รวมทั้งโรคอื่น ๆ แต่วิธีการใช้ยาก่อนข้างจะมีปัญหามากกว่ากลุ่มยา H_2 -receptor antagonist ที่ต้องให้ยาวันละ 4 ครั้ง เนื่องจากราคากว่ากัน จึงยังมีผู้นิยมใช้อยู่พอสมควร

บรรณานุกรม

1. McCarthy DM. Sucralfate. N Engl J Med 1991 ; 325 : 1017-1025
2. Szabo S. The mode of action of sucralfate : the 1x1x1 mechanism of action Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 (suppl 185) : 7-12
3. Marks I.N., Sucralfate-safety and side effects. Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 (Suppl 185) : 36-42
4. Martin F. Sucralfate suspension 1 g. four times per day in the short-term treatment of

- active duodenal ulcer. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 104-107
5. Schubert T, The Multicenter Study Group. Twice-daily sucralfate dosing to heal acute duodenal ulcer. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 108-112
 6. Bynum TE, Koch GG. Sucralfate tablets 1 g. twice a day for the prevention of duodenal ulcer recurrence. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 127-132
 7. Bolin TD. Sucralfate maintenance therapy in duodenal ulcer disease : A review. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 148-151
 8. Hollander D. Peptic disease therapy : Sucralfate and cytoprotection in the 1980 s. Am J Med 1989 ; 86 (suppl 6 A) : 152-153
 9. Marks I.N., Girdwood AH, Wright JP, et al. Nocturnal dosage regimen of sucralfate in maintenance treatment of gastric ulcer. Am J Med 1987 ; 83 (suppl 3 B) : 95-98
 10. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. Am J Med 1987 ; 83 (suppl 3 B) : 43-47

Omeprazole

Omeprazole เป็นยาในกลุ่มที่มี benzimidazole เป็นองค์ประกอบสำคัญที่เริ่มค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1979 เป็นยาที่มีฤทธิ์ระงับการสร้างกรดน้ำย่อยในกระเพาะ (gastric acid) กลุ่มใหม่ที่มีออกฤทธิ์ต่างไปจากของเก่าทั้งหมดโดยไปเปลี่ยนแปลงการทำงานของ $H^+/K^+-ATPase$ ซึ่งเป็น membrane-spanning enzyme ที่อาศัยพลังงานจาก ATP ในการขับ proton (H^+) ออกจาก parietal cell เพื่อแลกเปลี่ยนกับ K^+ ในกระเพาะอาหารบริเวณ antrum (มีชื่อเรียกอีกอย่างว่า proton pump หรือ acid pump) ซึ่งเป็นจุดสุดท้ายในการสร้างกรดน้ำย่อย หลังจากการกระตุ้นของสารอื่น ๆ เช่น histamine, gastrin, acetylcholine ทำให้นยานี้มีฤทธิ์สูงสุดในการระงับการสร้างกรดน้ำย่อย เมื่อเทียบกับยาลดกรดตัวอื่น ๆ

สูตรยาเคมี ได้แก่ 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5 dimethyl-2-pyridinyl] methyl] sulphanyl]-1H-benzimidazole ซึ่งน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 345.42 มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน $pK_a=3.97$ ซึ่งละลายในไขมันได้ดี (lipophilic) และละลายในน้ำได้บ้างเล็กน้อย ทำให้ถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้เล็ก เข้าสู่กระแสเลือด และไปถึง parietal cell

สูตรโครงสร้างของยาประกอบไปด้วย 2 ส่วนหลัก คือ substituted benzimidazole ring และ substituted pyridine ring โดยเชื่อมต่อกันด้วย sulphoxide-containing chain ดังรูป

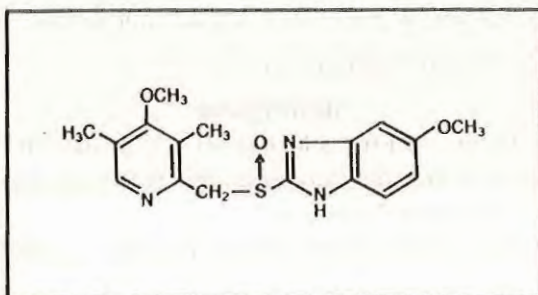


Fig. Structural formula of omeprazole.

ในส่วนของ benzimidazole ring สามารถปล่อย NH-proton ออกมาได้ ทำให้มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน $pK_a = 8.70$ ซึ่งนำมาเป็นหลักในการผลิตยานี้

ตัวยา omeprazole ไม่ได้มีฤทธิ์ในการทำงานทันที บริเวณที่เป็นกลาง pH 7 ตัวยาไม่มีประจุจะสามารถผ่านเข้าออก cell membrane ของ parietal cell ได้ ตัวยาจะออกฤทธิ์ทำงานได้เมื่อผ่านไปถึงบริเวณ secretory canaliculus ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการหลั่งกรดน้ำย่อยจาก parietal cell สูงสุดทำให้บริเวณนั้นเป็นกรด pH น้อยกว่า 2.0 โดยทำให้ตัวยาเปลี่ยนแปลงเป็นประจุบวก เรียกว่า sulfenamide

Sulfenamide เป็นตัวสำคัญในการระงับการสร้างกรดน้ำย่อย โดยเข้าจับกับกลุ่ม sulfhydryl ของ cysteine residues บริเวณพื้นผิวนอก parietal cell ของ alpha subunit $H^+/K^+-ATPase$ ซึ่งทำให้ไม่สามารถสร้างกรดน้ำย่อยได้ ดังรูป

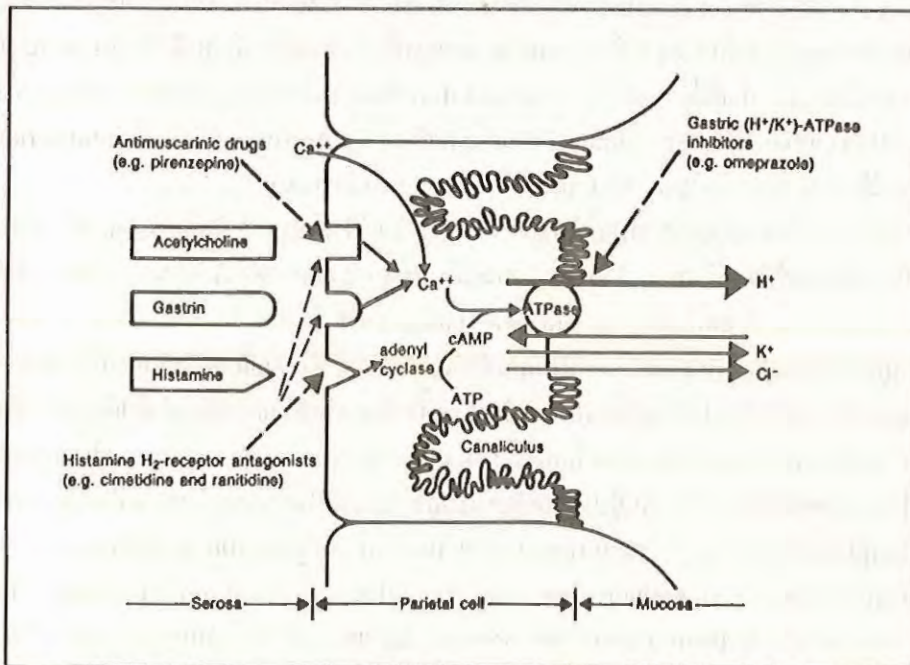


Fig. A simple conceptual model of the parietal cell and some speculated mechanisms involved in the control and inhibition of gastric acid secretion.

$H^+/K^+-ATPase$ เป็น enzyme ใน parietal cell มี 2 ส่วนสำคัญ คือ alpha subunit ขนาด 111,000 dalton เป็นตัวสำคัญในการใช้พลังงาน ATP และ beta subunit ซึ่งไม่รู้น้ำหนัก ส่วน $H^+/K^+-ATPase$ ที่อยู่ใน Vesicles ใน cytoplasm ของ parietal cell ไม่สามารถทำงานได้ เพราะใน vesicles ไม่มี K^+ ให้แลกเปลี่ยน และ K^+ ไม่สามารถผ่าน vesicular membrane ได้ แต่เมื่อมีสารกระตุ้น เช่น histamine, gastrin เข้าถึงเซลล์ จะผลักดันให้ $H^+/K^+-ATPase$ เคลื่อนที่ไปอยู่ในบริเวณ plasma membrane ของ secretory canaliculus ใน parietal cell ทำให้ส่วนผิวของ $H^+/K^+-ATPase$ ที่อยู่นอกเซลล์ได้กระทบถูก K^+ ทำให้เพิ่มความสามารถในการปล่อยให้ K^+ ผ่านเข้าเซลล์ และมีการหลั่งกรดออกมาจากเซลล์ในการแลกเปลี่ยน วงชีวิตครึ่งชีวิต (half-life) ของ $H^+/K^+-ATPase$ ประมาณ 18 ชั่วโมง เมื่อตัวยา omeprazole จับกับ $H^+/K^+-ATPase$ จะทำให้ parietal cell สร้างกรดน้ำย่อยไม่ได้ จนกว่าจะมีการสร้าง $H^+/K^+-ATPase$ ใหม่ขึ้นมา

มีการทดลองใช้ยานี้ในการรักษา gastric ulcer ทั้งขนาด 20, 30, 40 มิลลิกรัม พบว่าได้ผลดีทั้ง 3 ขนาด แต่ถ้าใช้ยาขนาดต่ำจะต้องใช้เวลานานขึ้น พบว่ายานขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน จะได้ผลร้อยละ 73 ที่ 4 สัปดาห์ และร้อยละ 84-91 ที่ 8 สัปดาห์ ซึ่งไม่ต่างจาก ranitidine ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่ายาน omeprazole ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการรักษาที่ 2, 4 และ 6-8 สัปดาห์ แผลหายได้ร้อยละ 22-27, 69-72 และ 92-100 ตามลำดับ ซึ่งถ้าเพิ่มขนาดยาเป็น 40 มิลลิกรัม จะทำให้แผลหายเพิ่มขึ้นในช่วง 4 สัปดาห์ แต่ที่ 6-8 สัปดาห์ จะได้ผลไม่ต่างกัน ถ้าใช้ยาขนาดสูงจะทำให้แผลหายได้ดีกว่า H_2 -receptor antagonist ตั้งแต่ที่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป พบว่าผลต่างเฉลี่ยจากการเปรียบเทียบ omeprazole 20-40 มิลลิกรัม ranitidine 300 มิลลิกรัม หรือ cimetidine 800-1200 มิลลิกรัมต่อวัน มีค่าเป็นบวกทั้งหมด ทั้งที่ 4 และ 8 สัปดาห์ พบว่าลักษณะแผลเล็กจะหายเร็วกว่าแผลใหญ่ แผลบริเวณ prepylorus จะหายเร็วกว่าบริเวณ body หรือ antrum การสูบบุหรี่มีผลน้อยต่อการหายของแผล แต่มีผลต่อการกลับเป็นใหม่มาก ถ้าแผลเกิดจากการใช้ยาแก้ปวดข้อ พบว่ายานี้ทำให้หายได้เร็วกว่า ranitidine อาการปวดท้องมักจะหายเร็วกว่า และใช้ยาลดกรดที่เป็นยาธาตุน้ำขาวน้อยกว่า

ในรายที่แผลไม่หายหลังจากการรักษาด้วย H_2 -receptor antagonist เกิน 2 เดือน (resistant gastric ulcer) เมื่อให้ยา omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน แผลหายได้ร้อยละ 96 ที่ 8 สัปดาห์ และยังได้ผลดีในระยะที่เป็น resistant anastomotic ulcer

แผลกลับเป็นใหม่หลังหยุดการรักษาที่ 6 เดือน ประมาณร้อยละ 35 ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่มที่ใช้ H_2 -receptor antagonist จะพบกลับเป็นใหม่ในผู้ที่สูบบุหรี่ และแผลบริเวณ prepylorus

โดยสรุปสำหรับ gastric ulcer การใช้ยานี้จะรักษาแผลให้หายได้มากกว่า H_2 -receptor antagonist แต่ไม่มากนัก และแผลกลับเป็นใหม่สูงพอ ๆ กัน ดังนั้นจึงถือว่าให้ผลไม่ต่างกัน แต่จะได้ผลดีกว่ามากใน resistant gastric ulcer ซึ่งอาจเป็นจุดที่จะนำมาใช้เป็นยาแรกของการรักษาได้

การใช้ยา Omeprazole รักษา reflux esophagitis และ Zollinger-Ellison syndrome พบว่าได้ผลดีกว่า H_2 -receptor antagonist มาก โดยทำให้หายได้มากกว่าและเร็วกว่า ด้วยการใช้น้อยกว่าทั้งปริมาณยาและจำนวนครั้งต่อวัน แต่การกลับเป็นใหม่ก็สูงมาก ทำให้ต้องใช้ยาลดกรดปี ซึ่งจะเป็นปัญหาในส่วนของความปลอดภัยจากผลข้างเคียงของยา ขนาดยาที่ใช้ประจำจะต้องสูงกว่าการรักษา peptic ulcer ต้องเริ่มที่ 40 มิลลิกรัมต่อวัน และอาจจะสูงถึง 120 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้น 2 โรคนี้ เป็นกลุ่มที่ควรเริ่มใช้ยานี้เป็นยาแรก จะได้ผลดีกว่ายาอื่น ๆ

ผลข้างเคียงของยาที่ทดลองใช้มาตลอดหลายปี ไม่พบแตกต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่มยาลดการสร้างกรด และไม่ต่างจากการใช้ยาหลอก ถ้าใช้ยาในระยะสั้นไม่เกิน 8 สัปดาห์ ที่พบได้แก่ อาการจืดหรือปวดท้อง ประมาณร้อยละ 10 คลื่นไส้อาเจียน ร้อยละ 5 ปวดศีรษะ ร้อยละ 4 ท้องผูก, ท้องเสีย หรือ ลมแน่น ร้อยละ 3 เพื่อยร้อยละ 1 และมีผื่นร้อยละ 0.5 แต่ไม่พบว่าจำเป็นต้องหยุดยา สำหรับผลจากการใช้ระยะนาน ๆ สิ่งที่น่ากลัว คือ การเกิด carcinoid tumor ในกระเพาะอาหาร และมีผู้เกรงว่าจะ กิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากการเพิ่มเชื้อแบคทีเรีย และสาร nitrosamin จากผลของการลดกรดน้อยในกระเพาะอาหาร แต่ยังไม่มียารายงานดังที่กล่าวกัน มีผู้ทดลองใช้ยานี้ในลักษณะต่างจากเดิม โดยให้เพียงสัปดาห์ละ 3 วันเฉพาะวันศุกร์-อาทิตย์ พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน และมีผลข้างเคียงน้อยลง ยานี้ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก หญิงที่ตั้งครรภ์ และกำลังให้นมบุตร

โดยสรุป omeprazole ยังเป็นยาก่อนข้างใหม่ การติดตามผลข้างเคียงที่ไม่แน่ชัดยังจำเป็น ดังนั้นหลายแห่งจึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาหลักในการรักษา gastric ulcer และ duodenal ulcer ยกเว้นในรายที่ไม่หายจากการใช้ยาตัวอื่น แต่ยานี้แนะนำให้ใช้ในราย reflux esophagitis และ Zollinger-Ellison syndrome ซึ่งได้ผลดี

บรรณานุกรม

1. Maton PN. Omeprazole. N Engl J Med 1991 ; 324 : 965-975
2. Langman MJS. Omeprazole. For resistant peptic ulcers and severe oesophageal reflux disease. BMJ 1991 ; 303 : 481-482
3. Holt S, Howden CW. Omeprazole. Overview and opinion. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 385-393
4. Golubov J, Flanagan P, Adams P. Inhibition of iron absorption by omeprazole in rat model. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 405-408
5. Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 129-136
6. Holf S, Powers RE, Howden CW. Antisecretory therapy and genotoxicity. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 545-547
7. Lauritsen K, Andersen BN, Laursen LS, et al. Omeprazole 20 mg. three days a week and 10 mg. daily in prevention of duodenal ulcer relapse. Double blind comparative trial. Gastroenterol. 1991 ; 100 : 663-669
8. Frucht H, Maton PN, Jensen RT. Use of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Dig Dis Sci 1991 ; 36 : 394-404
9. Sachs G, Wallmark B. The gastric H^+ , K^+ -ATPase : the site of action of Omeprazole, Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 3-11
10. Wallmark B. Omeprazole : mode of action and effect on acid secretion in animals. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 12-18
11. Chiverton SG, Hunt RH. Relationship between inhibition of acid secretion and healing of peptic ulcers. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 43-47
12. Bianchi Porro G, Parente F. Omeprazole in the treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 48-53
13. Lauritsen K. Omeprazole in the treatment of prepyloric ulcer : review of the results of the Danish Omeprazole Study Group. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 54-57
14. Schepp W, Classen M. Omeprazole in the acute treatment of gastric ulcer. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 58-62
15. Bardhan KD. Omeprazole in the management of refractory duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 63-73
16. Dent J, Hetzel DJ, Mackinnon MA, Reed WD, Narielvala FM. Evaluation of omeprazole in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 76-82
17. Solvell L. The clinical safety of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 106-110
18. Walan A. The clinical utility and safety of omeprazole. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 (Suppl 166) : 140-144
19. Carlsson E, Havu N, Mattsson H, Ekman L. Gastrin and gastric enterochromaffin-like cell carcinoids in the rat. Digestion 1990 ; 47 (Suppl 1) : 17-23

20. Solvell L. The clinical safety of omeprazole. Digestion 1990 ; 47 (Suppl 1) : 59-63
21. Brandstrom A, Lindberg P, Junggren U. Structure activity relationships of substituted benzimidazoles. Scand J Gastroenterol 1985 : 20 (Suppl 108) : 15-22
22. Regardh C-G, Gabrielsson M, Hoffman K-J, Lofberg I, Skanberg I. Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in animals and man-an overview. Scand J Gastroenterol 1985 ; 20 (Suppl 106) : 79-94

Colloidal Bismuth Subcitrate

Colloidal bismuth subcitrate (CBS) เป็น complex bismuth salt ของ citric acid มีสูตรทางเคมีว่า $\text{Bi}_x(\text{OH})_y(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_z$ ซึ่งมีสูตรทางโครงสร้างได้หลายรูปแบบ ในส่วนที่ละลายได้เรียกว่า Tripotassium dicitrate bismuthate (TDB) เป็นยาที่ต่างจาก bismuth salt อื่น ๆ ในแง่การละลายน้ำได้ดีมาก ถ้าอยู่ในภาวะกรด ($\text{pH} < 5$) ตัวยาจะตกตะกอน ซึ่งรูปร่างจะแตกต่างกันตาม pH และทำให้ตัวเชื่อม bismuth กับ citrate หลุดจากกัน ทำให้เกิดสารใหม่ที่ไม่ละลายเป็น bismuth oxychloride และ bismuth citrate เป็นสารประกอบเล็ก ๆ หลายชนิดไปจับกับโปรตีนบริเวณแผลและรอบ ๆ แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก แต่ในภาวะด่างหรือกลางจะอยู่ในสภาพ colloid suspension ลักษณะยาในปัจจุบันเป็นเม็ดกลมสีขาวเคลือบน้ำตาล มีทั้งชนิดกลืนและเคี้ยวได้ ในตัวยาประกอบด้วยตัวยา CBS 300 มิลลิกรัม ซึ่งมีผลเท่ากับ 120 มิลลิกรัม ของ Bi_2O_3 และส่วนผสมให้ยาอยู่ตัว 438 มิลลิกรัม ในต่างประเทศมีชนิดน้ำ ซึ่งมีตัวยา 120 มิลลิกรัม ใน 5 ซี.ซี. แต่ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

กลุ่ม bismuth salt มีผู้ใช้รักษาอาการกรด แน่นท้อง และท้องเสีย มาตั้งแต่ศตวรรษที่ 18 และเคยใช้รักษาเชื้อ syphilis แต่การนำมาใช้รักษา peptic ulcer อย่างจริงจังในช่วง 10 ปีนี้ ซึ่งพบว่าได้ผลดีไม่แพ้กลุ่มยาอื่น ๆ

เมื่อรับประทานยาในขนาดที่กำหนด โดยทั่วไปจะให้ยามื้อละ 1 เม็ด ก่อนอาหาร 3 เวลา และก่อนนอน ยาจะแตกตัวและกระจายอยู่ตามพื้นผิวกระเพาะและลำไส้เกือบทั้งหมดภายใน 1-2 ชั่วโมง และจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดน้อยมาก ระดับยาในกระแสเลือดจะสูงสุดและคงที่ในช่วง 4 สัปดาห์ หลังใช้ยา และมักจะสูงไม่เกิน 50 ไมโครกรัมต่อลิตร โดยส่วนใหญ่ยาจะไปอยู่บริเวณไต มีส่วนน้อยที่ไปอยู่บริเวณตับ ลำไส้ใหญ่และสมอง วงรีครึ่งชีวิตในกระแสเลือด = 5.2 วัน และในปัสสาวะ = 4.5 วัน ยาส่วนใหญ่ที่ถูกดูดซึมจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งปริมาณมากน้อยขึ้นกับแต่ละคน ตั้งแต่ 17-710 ไมโครกรัมต่อลิตร และจะขับน้อยลงทุกวันประมาณร้อยละ 2.6 ต่อวัน ทำให้ยาหมดจากร่างกายหลังหยุดใช้ยาประมาณ 8 สัปดาห์

ฤทธิ์ยาที่ช่วยในการรักษาแผล ประกอบด้วยหลายส่วน ดังนี้

1. กระตุ้นการสร้าง endogenous prostaglandin ซึ่งขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา ทำให้มี prostaglandin บริเวณกระเพาะมากขึ้น โดยเฉพาะ prostaglandin E_2 เพื่อป้องกันเนื้อเยื่อจากการทำลายของสารพิษ เช่น พิษสุรา และยากลุ่ม aspirin หรือภาวะเครียดต่าง ๆ

2. กระตุ้นการสร้าง mucosal bicarbonate โดยผ่านหรือไม่ผ่านการกระตุ้น prostaglandin ก็ได้

3. กระตุ้นการสร้าง mucus glycoprotein กลายเป็น mucus-bismuth complex barrier เพิ่มความหนาของ enterocyte glycocalyx ป้องกันการย้อนกลับของกรดน้ำย่อย (H^+)

4. ลดการทำงานของ pepsin จากการที่ยีนแตกตัวจับกับโปรตีนบริเวณแผล และป้องกันการกระตุ้นของ pepsinogen ทำให้ลดตัวกระตุ้นแผล

5. จับกับ bile salt เพื่อป้องกันไม่ให้ไปทำลายแผล

6. มีผลเหมือนการทำงานของ epidermal growth factor (EGF) โดยไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นฤทธิ์โดยตรง ที่ทำหน้าที่คล้าย EGF หรือโดยตัวยากระตุ้น EGF

7. มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรีย (bactericidal) *Helicobacter pylori* ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุทำให้เกิดแผลในกระเพาะและลำไส้เล็ก ตัวยาจะระงับการสร้างน้ำย่อย lipases, phospholipase, protease, glycosidases จากแบคทีเรีย และป้องกันการเกาะยึดของแบคทีเรียกับเนื้อเยื่อกระเพาะ ทำให้แผลหายได้เร็วและกลับเป็นใหม่น้อย

ตัวยาไม่มีฤทธิ์ทำลายกรดเหมือน antacid ซึ่งเหมือนเกลือ bismuth อื่น ๆ ยกเว้น bismuth subcarbonate และไม่มีฤทธิ์ลดการสร้างกรดเหมือน H_2 -receptor antagonist แต่การใช้นี้แล้วหยุดยาจะทำให้มีการสร้างกรดน้ำย่อยเพิ่มขึ้น และจะกลับสู่ภาวะปกติหลังหยุดยาช้ากว่าผลจากการใช้ยา cimetidine

การทดลองใช้ยา CBS จนถึงปัจจุบันในการรักษา duodenal ulcer และ gastric ulcer มีมากมาย ทั้งที่เปรียบเทียบกับยาหลอก และยาอื่น ๆ รวมทั้งการกลับเป็นแผลใหม่ หลังจากรักษาจนแผลหายแล้วแต่มีปัญหาในการทดลองบ้าง เนื่องจากตัวยามีกลิ่นและรสที่ไม่ดี ทำให้ฟันดำ และผู้ป่วยที่ใช้ยานี้จะถ่ายอุจจาระเป็นสีดำ ซึ่งทำให้แยกจากยาอื่นได้

การรักษา duodenal ulcer โดยปกติให้ใช้ขนาดยามื้อละ 120 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง (ก่อนอาหาร 3 มื้อ และก่อนนอน) พบว่าได้ผลหายดีร้อยละ 58-93 ที่ 4 สัปดาห์ และร้อยละ 85-94 ที่ 8 สัปดาห์ ซึ่งดีกว่าการใช้ยาหลอก และยา antacid และได้ผลไม่แตกต่างจาก H_2 -receptor antagonist และบางรายพบว่าได้ผลดีกว่า sucralfate แต่ผลก็ไม่แน่นอน เมื่อเปลี่ยนวิธีใช้ยาเป็นมื้อละ 240 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า-เย็น พบว่าได้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน ที่ 4 สัปดาห์ การใช้วันละ 2 มื้อหายร้อยละ 72 ขณะที่ใช้ 4 มื้อ หายร้อยละ 67 และที่ 8 สัปดาห์ หายร้อยละ 92 และ 81 ตามลำดับ ซึ่งบางรายงานพบว่าการใช้ยา 4 มื้อ หายมากกว่า 2 มื้อ (ร้อยละ 45 ต่อ 70 ที่ 4 สัปดาห์) และฆ่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ได้มากกว่า โดยลดเชื้อจากร้อยละ 85 เหลือ 21 ในการใช้ยา 4 มื้อ แต่เมื่อใช้ 2 มื้อ พบว่าลดน้อยมาก จากร้อยละ 88 เหลือ 56 ซึ่งมีผลต่อการกลับเป็นใหม่ของแผล มีการใช้ยานี้ร่วมกับ cimetidine พบว่าไม่ได้ช่วยให้แผลหายมากขึ้น การหายของแผลไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่จากการใช้ยานี้

ในกรณีที่เป็นแผลรักษาไม่หายใน 8 สัปดาห์ ด้วย H_2 -receptor antagonist ซึ่งเรียกว่า resistant duodenal ulcer เมื่อรักษาซ้ำด้วยยา H_2 -receptor antagonist ตัวเดิมเทียบกับยานี้ พบว่ายานี้ได้ผลหายมากกว่า เมื่อเทียบกับที่ 4 สัปดาห์ ใช้ยานี้หายร้อยละ 82-85 ส่วน cimetidine หายร้อยละ 40 เมื่อถึง 8 สัปดาห์ใช้ยานี้หายร้อยละ 94 แต่ cimetidine หายร้อยละ 65-75

อัตราการรักษาเป็นใหม่ของแผลหลังหายแล้ว และหยุดยาในกลุ่มที่ใช้ยานี้ น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ H_2 -receptor antagonists มาก โดยการกลับเป็นใหม่ใน 1 ปี หลังใช้ยานี้ร้อยละ 39-76 แต่จากกลุ่ม H_2 -receptor antagonists ร้อยละ 60-100 มีผู้ลองใช้ยานี้ 120 มิลลิกรัมก่อนนอนหลังแผลหายพบว่าลดการกลับเป็นใหม่ได้

ในการรักษา gastric ulcer ด้วยขนาดยามื้อละ 120 มิลลิกรัม วันละ 4 มื้อ พบว่าได้ผลร้อยละ 55-

91 ที่ 4 สัปดาห์ ร้อยละ 80 ที่ 6 สัปดาห์ และร้อยละ 83-87 ที่ 8 สัปดาห์ ซึ่งได้ผลดีกว่าการใช้ยาหลอก และดีกว่ายา antacid ทั้งแผลบริเวณ body และ prepylorus และพบว่าได้ผลไม่แตกต่างจากกลุ่ม H_2 -receptor antagonists มีการใช้เปรียบเทียบ sucralfate และ pirenzepine พบว่าได้ผลดีกว่า แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

มีผู้ทดลองใช้ยานี้ในขนาดยา 240 มิลลิกรัม วันละ 2 มื้อ พบว่าได้ผลไม่แตกต่างกับ ranitidine 150 มิลลิกรัม วันละ 2 มื้อ

แผลกลับเป็นใหม่ในกลุ่มที่ใช้ยานี้พบว่าน้อยกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย H_2 -receptor antagonist และน้อยกว่าการกลับเป็นแผลใหม่ในผู้ป่วย duodenal ulcer พบแผลเป็นใหม่ที่ 6 เดือน หลังหยุดใช้ยานี้ร้อยละ 22 เทียบกับกลุ่มใช้ยา ranitidine เป็นใหม่ร้อยละ 55

มีการใช้ยานี้รักษาโรคอื่น โดยเฉพาะในกลุ่มที่คิดว่าเป็นโรคที่เกิดจากเชื้อ *Helicobacter pylori* เช่น gastritis และ non-ulcer dyspepsia พบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ H_2 -receptor antagonists ในการกำจัดเชื้อ และแก้อาการ แต่จะดีมากขึ้นเมื่อใช้ยานี้คู่กับยาปฏิชีวนะอื่น เช่น amoxycillin หรือ tinidazole และพบว่าทำให้การกลับคืนใหม่ของโรคน้อยลงด้วยเช่นกัน

ยานี้สามารถป้องกันเนื้อเยื่อกระเพาะถูกทำลายโดยยาแก้ปวดข้อได้ดี เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าสามารถป้องกันได้ถึงร้อยละ 50 ที่ 4 สัปดาห์ หลังใช้ยา โดยผลจากการที่ยาสามารถรวมกลุ่มกับ mucus เป็นสารประกอบเคมีเคลือบผิวกระเพาะ และตัวยาสสามารถกระตุ้นการสร้าง endogenous prostaglandin เพื่อชดเชยส่วนที่หายไปจากยาแก้ปวดข้อ นอกจากนี้จากผลที่ยาสามารถลดปริมาณ และการทำงานของ pepsin และยับยั้งตัวกับ EGF เพิ่มการสร้างตัวใหม่ของแผลให้หายเร็วขึ้น

ผลข้างเคียงจากการใช้ยานี้ในการรักษาโรคทั่วไป เกิดขึ้นน้อยมาก ซึ่งไม่ต่างจากยาในกลุ่มอื่น หรือ ยาหลอกแต่จะก่อปัญหาเรื่องฟันดำ หรืออุจจาระดำ จากสีของ bismuth sulphide ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเข้าใจผิดว่ามีปัญหาเลือดออกจากแผลในกระเพาะหรือลำไส้ แต่ลักษณะอุจจาระสีดำจากยาจะไม่เหลวและกลิ่นไม่เหม็นคาวเหมือนจากเลือด อาการข้างเคียงที่พบรายงานบ้าง ได้แก่ อาการมึนและปวดศีรษะ ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน เป็นผื่นแพ้ยา บางรายมีผลเลือดแสดงหน้าที่ตับผิดปกติ แต่มักจะหายเป็นปกติหลังหยุดยา อาจมีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดงสูงขึ้น ค่าไขมัน cholesterol และโปรตีนในเลือดสูงขึ้น และอาจทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงเล็กน้อย พบว่าการใช้ยานี้ติดต่อกันนาน ๆ อาจมีผลต่อสมองทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อม (encephalopathy) และจะต้องใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไต

การใช้ยานี้พร้อมกับยาอื่น อาจทำให้ลดการดูดซึมยาอื่น เนื่องจากยานี้ไปจับตัวยานอื่นได้ เช่น tetracycline, iron, calcium ตัวยานี้อาจถูกจับตัวโดยอาหาร หรือ antacid ทำให้ฤทธิ์ยาน้อยลง ดังนั้นจึงไม่ควรให้อาหารหรือ antacid ภายใน 30 นาที ก่อนหรือหลังการให้ยานี้แก่ผู้ป่วย

ยานี้ยังไม่มีข้อพิสูจน์ว่าจะสามารถทำให้เกิดเป็นมะเร็งในภายหลัง แต่ก็ยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้หญิงมีครรภ์

โดยสรุปยา CBS สามารถใช้รักษา duodenal ulcer และ gastric ulcer ได้ดีเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม H_2 -receptor antagonist แต่จะช่วยป้องกันแผลกลับเป็นใหม่ได้มากกว่า โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีเชื้อ *Helicobacter pylori* และจะยิ่งมีผลดีมากขึ้นในการกำจัดเชื้อ bacteria เมื่อใช้คู่กับยาปฏิชีวนะอีก 2 อย่าง ได้แก่ metronidazole และ amoxycillin หรือ tetracycline ซึ่งเรียกว่า triple therapy

บรรณานุกรม

1. Wieriks J, Hespe W, Jaitly KD, Koekkoek PH, Lavy U. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol[®]). Scand J Gastroenterol 1982 ; 17 (suppl 89) : 11-16
2. Lee SP. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate:diffusion barrier to hydrochloric acid. Scand J Gastroenterol 1982 ; 17 (suppl 80) : 17-21
3. Lee SP. The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1991 ; 26 (suppl 185) : 1-6
4. Konturek SJ, Radecki T, Piastucki I, Drozdowicz D. Advances in the understanding of the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 6-10
5. Hall DWR, van den Hoven WE. Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 11-13.
6. Elder JB. Recent experimental and clinical studies on the pharmacology of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 14-16
7. Wagstaff AJ, Benfield P, Monk JP. Colloidal bismuth subcitrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. Drug 1988 ; 36 : 132-157
8. Lambert JR. Clinical indications and efficacy of colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol. 1991 ; 26 (suppl 185) : 13-21
9. Lazzaroni M, Parente F, Prada A, Bianchi Porro G. Colloidal bismuth subcitrate as coated tablets:four times versus twice daily dosage in duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol. 1986 ; 21 (suppl 122) : 51-53
10. Barbara L, Corinaldesi R, Rea E, Paternico A, Stanghellini V. The role of colloidal bismuth subcitrate in the short-term treatment of duodenal ulcer. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (suppl 122) : 30-34
11. Bianchi Porro G, Lazzaroni M, Parente F, Petrillo M. The influence of colloid bismuth subitrate on duodenal ulcer relapse. Scand J Gastroenterol. 1986 ; 21 (suppl 122) : 35-38
12. Tytgat GNJ, Rauws E, Langenberg W. The role of colloidal bismuth subcitrate in gastric ulcer and gastritis. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 (supple 122) : 22-29
13. Benet LZ. Safety and pharmacokinetics:colloidal bismuth subcitrate. Scand J Gastroenterol. 1991 ; 26 (suppl 185) : 29-35
14. Tytgat GNJ. Colloidal bismuth subcitrate in peptic ulcer-A review. Digestion 1987 ; 37 (suppl 2) : 3-41
15. Talley NJ, Ormand JE, Carpenter HA, Phillips SWF. Triple therapy for Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1991 ; 86 ; 121-123

Age-related Changes in 5-HT₂ Serotonin Receptor on Human Platelets

Chanchira Limthavon¹, Anan Srikiatkhachorn^{1, 2},
Naiphinich Kotchabhakdi¹ and Piyarat Govitrapong¹

¹ Neuro and Behavioural Biology Center, Institute of Science and Technology for Development, Mahidol University at Salaya, Nakornpathom 73170, Thailand, and ² Neurology Clinic Unit, Chulalongkorn University Hospital, Bangkok, Thailand.

Numerous studies suggest that serotonergic nervous system may be involved in the neurophysiological processes in age-related learning and memory. A reduction in biochemical markers of serotonergic synapses also has been reported. Besides the central nervous system, 5-hydroxytryptamine (5-HT) is also found in blood platelets. Platelets and serotonergic nerve endings share many morphological, biochemical and pharmacological characteristics. The present experiment is performed by using platelet as a model for 5-HT neuron activity. By using radioligand binding technique, 5-HT₂ serotonin receptor subtype has been identified and characterized in human platelet membrane. [³H]-spiperone in various concentrations (0.2-10 nM) used as radioligand whereas ketanserin, a selective 5-HT₂ serotonin antagonist was used to determine the non-specific binding. The association binding was reached to equilibrium within 30 min and remained constant for at least two hr. The saturation experiment revealed a single binding site with a dissociation equilibrium constant (K_d) of 3.41 ± 0.95 nM and a receptor density (B_{max}) of 86.59 ± 9.09 f mol/mg protein. Several drugs were used to compete with [³H]-spiperone binding having the descending order of potency: ritanserin > prazosin > pipamperone > pirenperone > ketanserin > spiperone > methysergide > chlorpromazine > haloperidol > sulpiride > serotonin > imipramine. The results indicate that human platelets contain 5-HT₂ serotonin receptor binding. The B_{max} value of the elderly is significantly reduced when compared with young adult subjects (39.96 ± 5.42 f mol/mg protein, 86.59 ± 9.09 f mol/mg protein, respectively), whereas the K_d value is non-significant different between these two groups, elderly healthy and young adult subjects, (2.84 ± 0.48 and 3.41 ± 0.95 nM respectively).

5-Hydroxytryptamine (5-HT) is present in many neurons , including cells located in brain stem, and project to most parts of the mammalian forebrain and spinal cord (1). The existence of such neuronal network is reflected by the numerous studies which implicate involvement of 5-HT in diverse physiological and behavioral processes such as nociception (2) ingestion (3) sleep (4), cardiovascular regulation (5), and sexual behavior (2). Abnormal serotonergic function has been linked to certain disease states including depression (6), schizophrenia (7), and migraine (8-9). In addition, numerous studies also suggest that serotonergic nervous system may be involved in the neurophysiological processes in age-related learning and memory (10). The existence of multiple 5-HT binding sites, with some types located in brain regions related in learning and memory have been implicated (10). A reduction in biochemical markers of the serotonergic synapse, including 5-HT uptake (11), the maximal number of 5-HT binding sites and the increase in 5-HT turnover also have been reported to be associated with the age-related processes (12). However, the reported changes in the serotonergic nervous system in terms of the cause or treatment of the cognitive deterioration associated with certain age-related neurodegenerative disorders is not known. The major reason for this, is due to the past inconsistencies observed at the animal level and the biochemical studies in human nervous system have certain limitation.

Besides the central nervous system, 5-HT is also found in many other tissues, eg. blood platelets, mast cells and the enterochromaffin cell of the gut. Almost all circulating 5-HT is contained within platelets (13), mostly in specialized storage granules. It is believed that the main sources of the amine are the enterchromaffin cells of the gut (14). The platelet and 5-HT can interact in several ways : 1. Storage of the amine, within organelles as well as the cytoplasm (15). 2. Uptake, by passive diffusion and more importantly by a specific active uptake process effective considerable concentration gradients(16). 3. Release, probably mainly by exocytosis in vivo . 4. 5-HT-induced platelet shape change

and aggregation , the latter usually accompanied by the release of 5-HT , probably by exocytosis, and also of other cell constituents such as ATP, beta-thromboglobulin, and preceded by a change in cell shape from flattened discoid form a spherical one , with pseudopodia formation (17).

Platelets and serotonergic nerve endings share many morphological, biochemical and pharmacological characteristic (9,18-22). Similarities of importance functions such as the accumulation and storage of serotonin and the stimulus response mediated release of biologically active substance like serotonin, catecholamines and prostaglandins. Their respective cell membranes contain similar supplies of receptors (α_2 , β_2 , 5-HT₂) and specific imipramine binding sites (22). Both cell types also have lipid metabolizing systems and the intracellular mediators of secretion involve Ca^{2+} and metabolites of the phosphatidylinositol, phosphate cycle and the prostanoid pathways, enzymes which are common in both cells, such as monoamine oxidase (MAO), gamma aminobutyric acid (GABA) aminotransferase and neuron-specific enolase (NSE) . Moreover a common origin of platelets and serotonergic neuron from the embryonic has been suggested (18). From the accumulated knowledge in the field has led to suggest that biogenic amine functions of platelet closely resemble those of serotonergic neurons (9). The present experiment is performed by using platelet as a model for 5-HT neuron activity. The [³H]-spiperone binding to platelet membrane has been identified and characterized and the receptor sites in young and elderly healthy subjects are compared.

MATERIALS AND METHODS

Radioligands and Chemicals

[Phenyl-4 ³H]- spiperone (specific activity 27.5 Ci/mmol) was purchased from Amersham International plc. (Amersham,U.K). Ketanserin, pipamperone, and ritanserin were gift from Janssen Research Foundation (Bierse, Belgium). Sulpiride was

purchased from Delagrange (Paris).Pirenperone was a gift from Sandoz (Bassel Switzerland). Serotonin, chlorpromazine, imipramine were purchased from Sigma (St. Louis, MO) .Prazosin was purchased from Pfizer, Inc. Groton, Conn.All other chemicals and reagents were the purest commercially available grade, purchased mainly from Sigma (St. Louis, U.S.A.) , E. Merck (Darmstadt,Germany) and May & Baker Ltd. (Dagenham, U.K.). All solutions containing the drugs were freshly prepared for each experiment.

Subjects

The young adult subject age was 27.67 ± 2.34 years and the elderly subjects was 72.86 ± 1.82 years. They all were drug-free and had no history of medical or neurological illness.

Platelet membrane preparation

Blood (10-20 ml) was taken from the antecubital vein with a 19-gauge needle into plastic syringes and transferred into plastic tubes containing with 0.38% (final concentration) sodium citrate as anticoagulant. Whole blood was centrifuged at 200xg for 10 min, the resultant platelet-rich plasma (PRP) was obtained. A 100 μ l of PRP sample was taken for a platelet count and the number of aggregation by using phase-contrast light microscope. PRP preparations were then mixed with half of their original volume of a hypotonic medium (5 mM Tris HCl, pH 7.5) and homogenized for 15 sec with a tissue homogenizer (Ultra Turrax T25), setting at 13,500 /min. This suspension was centrifuged at 12,000 x g for 10 min in a refrigerated centrifuge (HITACHI, SCR 20B). The supernatant was decanted and the membrane pellet was resuspended in 20 volumes of ice cold, 50 mM Tris HCl, pH 7.5 and homogenized. The process was repeated twice with 50 mM Tris HCl (pH 7.5) for washing the membrane pellet. The membrane pellet was then resuspended into the incubation buffer (containing NaCl 120 mM; MgCl₂ 1mM, and CaCl₂ 2mM in 50 mM Tris HCl buffer pH 7.5) to form the final membrane suspension for binding studies.

Radioligand binding assay for serotonin receptor

The freshly prepared platelet membranes were used for the 5-HT serotonin receptor binding according to the method of Govitrapong (23); Macbride (24); and Biegon (25) with some modification. Membranes were resuspended in 20 volumes of ice cold 50 mM Tris HCl salt buffer (pH 7.5) containing; NaCl 120 mM; KCl 5 mM; CaCl₂ 2mM; MgCl₂ 1mM and homogenized for 15 sec with a tissue homogenizer (Ultra Turrax T25) setting at 13,500 / min. Since the specific [³H]-spiperone binding increases linearly as a function of tissue protein concentration between 0.02-1.0 mg/ml, all binding assays were carried out by using sufficient membrane preparation to provide concentration between 0.1-0.35 mg/ml. Assays were performed by the addition of 400 µl platelet membrane suspension into glass tubes which containing 50 µl incubation buffer with or without appropriate drug in buffer. The reactions were started by adding 50 µl of [³H]-spiperone to give a final concentration of 0.5 nM in final incubation volume of 0.5 ml. Ketanserin (10 µM) was chosen for the displacing agent to define non-specific binding. The assay mixtures were incubated at 37°C for 30 min; during which time binding equilibrium was reached. The reaction was terminated by rapid filtration through Whatman GF/C filters were washed twice with 3 ml of ice cold 50 mM Tris HCl salt buffer (pH 7.5). Receptor-bound radioactive which was trapped on the filters was counted in 5 ml scintillation fluid containing of Triton X 100/ toluene base fluor (1:3) by scintillation counter. The counting efficiency for tritium was approximately 45%. Specific [³H]-spiperone binding was accounted for 40-60 % of the total binding.

Determination of protein

The concentration of protein was determined according to the technique of Lowry (26) using bovine serum albumin as a standard.

Analysis of data

Saturation curve were initially analyzed by the method of Scatchard, plotting bound/free (B/F) versus bound (B) and finally analyzed by the nonlinear least-squared regression analysis computer programs, Enzfitter (27) and LIGAND (28) equilibrium constant (K_d) and the maximum number of binding sites (B_{max}) were obtained.

The data are expressed as mean $\pm$ SEM derived from experiments indicated. Statistical evaluation of the results was performed using the student's t-test.

RESULTS

Time course of [3H]-spiperone binding to human platelet membrane

The time course of [3H]-spiperone association to the human platelet membranes is presented in Fig. 1.. The binding was performed at 37° C using 2 nM [3H]-spiperone and 10 μ M ketanserin was used to determine the nonspecific binding. Under this condition, the specific binding reached equilibrium within 30 min and remained stable for at least 2 hrs. For the routine studies, the incubation time was maintained at 30 min.

Pharmacological characteristics of [3H]-spiperone binding to human platelet membrane

To obtain information as to the subtype of serotonin binding site in this study, the ability of a number of compounds to compete for [3H]-spiperone binding on human platelet membrane was studied. The ability of compounds that displaced the specific binding was examined and their potencies expressed as percent values. The concentration of inhibitors which inhibit the specific binding of [3H]-spiperone was shown in Table 1. The serotonin antagonists, known to have a high affinity for 5-HT serotonin receptor sites such as ritanserin, pirenperone and pipamperone were shown to be the

most potent inhibitors which serotonin was the least potent inhibitor of [3 H]-spiperone binding on human platelet membrane. The sequence of potency order is ritanserine > prazosin > pipamperone > pirenperone > ketanserine > spiperone > methysergide > chlorpromazine > haloperidol > sulpiride > serotonin > imipramine.

Saturation studies on human platelet membrane

The saturation of [3 H]-spiperone binding on human platelet membrane was examined at 37°C by incubating the membrane suspension with [3 H]-spiperone at concentrations ranging from 0.2-

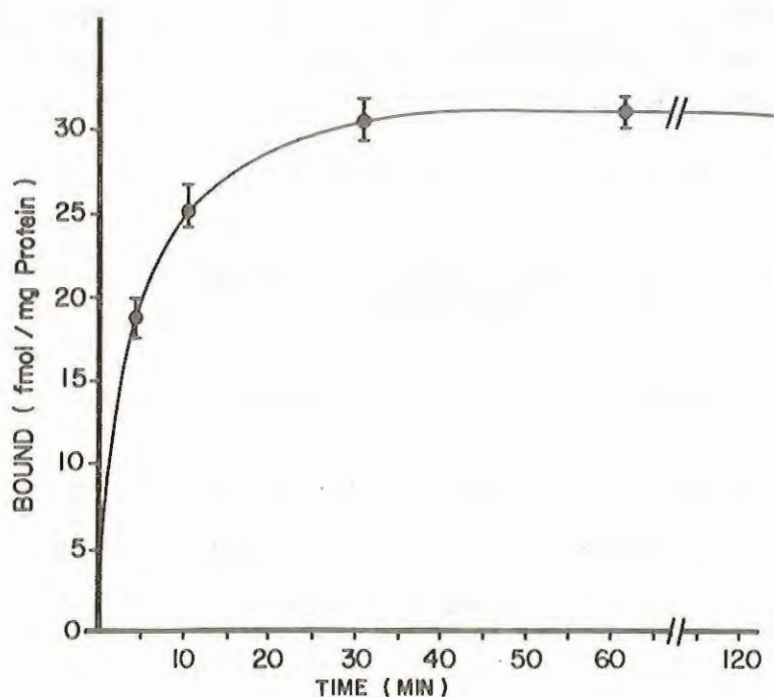


Fig.1. Time course of the specific [3 H]-spiperone binding to human platelet membranes. [3 H]-spiperone (2nM) binding was studied as described in the section of " Materials and Methods " for varying periods of time from 0-120 min at 37°C. The data were obtained from 4 sets of experiments, each of which was performed in triplicate.

10 nM, along with 10 μ M of ketanserin to account for non-specific binding. Analysis of the data by Scatchard plot and fitted the data by LIGAND (28) and Enzfitter (27) the non-linear least squares regression analysis programs, it indicates the presence of single binding site.

The saturation curve and Scatchard analysis of [3 H]-spiperone binding on human platelet membranes. The comparison of the receptor density (Bmax) and dissociation equilibrium constant (Kd) on platelet membrane in young healthy adult and healthy elderly subjects were shown in Fig. 2. The average Kd values of the young adult and the elderly groups were 3.41 ± 0.95 and 2.84 ± 0.48 nM respectively and the Bmax values of the young adult and elderly groups were 86.59 ± 9.09 , and 39.96 ± 5.42 f mol/mg protein respectively (Fig. 3.).

Table 1. Inhibition of [3 H]-spiperone binding to human platelet membrane by several serotonin related compounds.

Compounds		% of displacement	
Ketanserin	84.29	Chlorpromazine	60.23
Methysergide	61.82	Haloperidol	55.03
Ritanserin	100.00	Sulpiride	50.05
Pirenperone	85.44	Imipramine	12.53
Pipamperone	89.95	Prazosin	95.09
Spiperone	71.37	Serotonin	20.90

[3 H]-spiperone (2nM) binding was studied as described in "Material and Methods " in the presence of 10 μ M of different serotonin related compounds. 100 % of competition was defined by 10 μ M of ritanserin, the highest affinity substance.

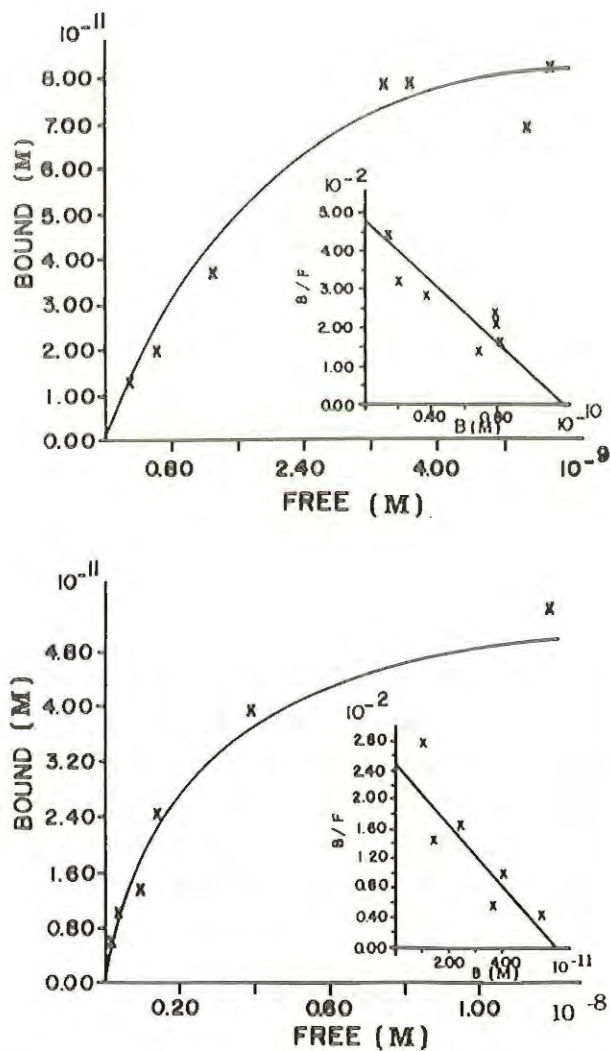


Fig. 2. Saturation curve and Scatchard analysis (in the inset) of $[^3\text{H}]$ -spiperone binding on platelet membrane of one individual from the young healthy (upper panel) and the elderly healthy (lower panel) groups. The binding was carried out in 0.2-10 nM of $[^3\text{H}]$ -spiperone. The plots which were obtained from triplicate determinations, represented the specific binding of $[^3\text{H}]$ -spiperone , the data were analysed by using LIGAND computer program and the line of the best fit was derived from Enzfitter computer program. The results of the experiments were shown and provided K_d values of 2.60 and 2.38 nM and B_{max} values of 78.57 and 35.77 fmol / mg protein in the upper and lower panels respectively.

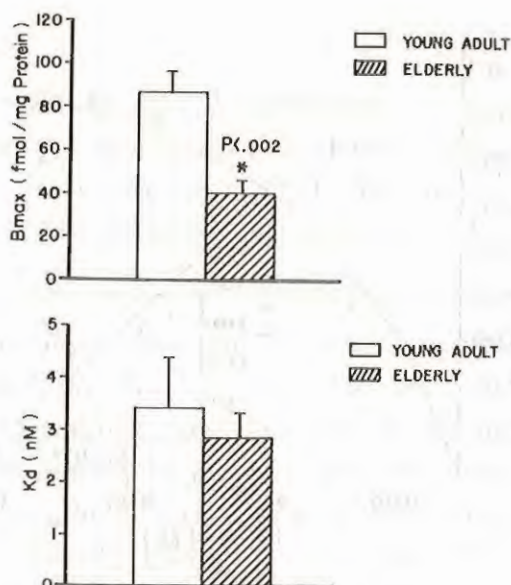


Fig. 3. Comparison of dissociation equilibrium constant (K_d) and the maximal number of receptor (B_{max}) values of the young and elderly healthy groups. The mean values of K_d and B_{max} were shown in the upper and lower panels of the figure respectively. The K_d and B_{max} values were obtained from the saturation experiments. The data were obtained from 6-10 subjects in each group.

DISCUSSION.

Identification of serotonin binding sites on human platelets

The presence of 5-HT₂ serotonin receptor sites on the human platelets membrane has demonstrated by using [³H]-spiperone as radioligand. This experiment revealed that only one binding site with a K_d of 3.41 ± 0.95 nM and a B_{max} of 86.59 ± 9.09 f mol/mg protein. [³H]-spiperone also labeled serotonin recognition sites in addition to D₂ dopamine receptor (29). Peroutka and Snyder (30) concluded that at least two distinct serotonin membrane recognition sites are present in the central nervous system. The sites labeled by [³H]-5-HT were designated "5-HT₁ receptor" and those labelled by [³H]-

spiperone were designated "5-HT₂ receptor". The classification was based primarily on pharmacological test and the affinity of serotonin for this site in the frontal cortex, which was about 30 times greater than that of dopamine, the other neurotransmitters known to have high affinity for [3H]-spiperone. A further indication that [3H]-spiperone specific to serotonergic sites was examined by Seeman's group (31). Their finding was in agreement with the work of Leysen's group (29) on rat frontal cortex that the IC₅₀ for serotonin was 4.5 μ M, which was much lower than for dopamine (23 μ M) or for epinephrine and norepinephrine (100 μ M). The binding of [3H]-spiperone to calf frontal cortex was tested in the presence of different concentration of serotonin analogs and the inhibition was found to be the competition type. [3H]-Spiperone can bind to multiple sites which appear to be present regardless of the brain region examined, including brain are where binding appeared to be primarily dopamine (eg. rat striatum) or serotonergic (eg. frontal cortex) in nature. By using the specific compounds which have high affinity for 5-HT₂ receptors or D₂ dopamine receptor single population to serotonergic and dopaminergic [3H]-spiperone binding sites can be selectively labeled (32). Ketanserin, a 5-HT₂ antagonist, appeared to be a particularly selective agent with respect to differentiate between two 5-HT serotonin receptors, it primarily displayed high binding affinity for 5-HT₂ receptor and was inactive at 5-HT₁ receptor (33). Consequently, ketanserin represents a tool of quantitatively discriminate D₂ dopamine and 5-HT₂ serotonin receptors in [3H]-spiperone binding in vitro assays (34). Therefore, in this study, [3H]-spiperone was selected for using as a radioligand and ketanserin was used for non-specific binding drug.

Concerning the saturation experiment, the K_d and the B_{max} values of [3H]-spiperone binding in human platelet membrane are similar to those found by others (Table 2).The K_d value of the serotonin receptor site in human platelet is 1-3 folds higher than 5-HT₂ serotonin receptor sites that reported from previous studies in brains However it is close to the value reported from the intact human platelet by using [3H]-spiperone as the radioactive ligand

(34), by using [^3H]-ketanserin (25), by using [^3H]-LSD in human platelet (35), by using [^3H]-LSD in cat platelet (36) and by using [^{125}I]-LSD in human platelet (37).

The density of this receptor site (B_{max}) in human platelet is 3-53 folds less than those reported in rat frontal cortex, rat posterior cortex (32), human frontal cortex (38), rat motor cortex layer 5A, rat claustrum (39). The B_{max} of this 5-HT₂ receptor sites is close to previous study from intact human platelet (24) as shown in Table 3, and also is close to the values obtained from mouse frontal cortex (40), calf frontal cortex and hippocampus (31), and in rat thalamus (32), as shown in Table 2.

Table 2. Summary of [^3H]-spiperone binding to 5-HT₂ serotonin receptor in mammalian membrane.

Membrane	K _d (nM)	B _{max} (fmol/mg protein)	Reference
Calf frontal cortex	0.57	75	31
Calf hippocampus	0.4	52	31
Rat frontal cortex	1.2	666	32
Rat posterior cortex	2.3	258	32
Rat thalamus	0.7	98	32
Mouse frontal cortex	0.76	63	40
Human frontal cortex	1.2	256	38
Rat motor cortex layer 5A	1.54	2841	39
Rat claustrum	1.86	4518	
Bovine pineal gland	1.26	193	23
Human platelet	3.41	86.5	Present st

Inhibition of [³H]-spiperone binding to human platelet membrane by several serotonin related compounds.

The presence of 5-HT₂ serotonin receptor sites on human platelet membrane is also confirmed by several serotonin related compounds. Numbers of various drug classes have been shown to interact at [³H]-spiperone binding sites. The binding of neuroleptic agents to serotonin site has been investigated. In general, neuroleptic agents display a higher affinity for 5-HT₂ sites than 5-HT₁ site. Nevertheless, their affinity for dopamine sites is usually higher than their affinity for 5-HT sites. In our experiment, the neuroleptics i.e. haloperidol, chlorpromazine and sulpiride demonstrated relatively low affinity to compete with [³H]-spiperone binding. Serotonin, in general displays a low affinity for 5-HT₂ serotonin binding site.

Table 3. Radioligand binding studies in platelet membrane.

Radioligand	Membrane	Kd (nM)	Bmax	Reference
[³ H]-spiperone	human platelet	2.7	1.4 pmol/10 ⁸ platelet	24
[¹²⁵ I]-LSD	human platelet	1.69	14.5 pmol/g protein	37
[³ H]-ketanserin	human platelet	1.5	33.9 pmol/mg protein	25
[³ H]-LSD	human platelet	0.53	57.1 fmol/mg protein	35
[³ H]-LSD	cat platelet	1.02	86.0 fmol/10 ⁸ platelet	36
[³ H]-spiperone	human platelet	3.41	86.5 fmol/mg protein	Present study

In this experiment, many agents used to indicate 5-HT₂ receptor sites on human platelet membrane. The rank order of potencies was shown that the serotonergic antagonists, ritanserin, pipamperone, pirenperone, ketanserin, spiperone, and methysergide exhibited higher affinity for [³H]-spiperone binding sites than chlorpromazine, haloperidol, sulpiride (D₂ antagonists), serotonin (5-HT_{1A} agonist) and imipramine (serotonin uptake inhibitor). This result is in agreement with the studies by Janssen (33) .

Compare the values of receptor density and dissociation equilibrium constant between young healthy adults and elderly subjects.

This experiment found significantly decreased ($p < 0.001$) in maximum number of [³H]-spiperone binding (B_{max}) on platelet membrane in elderly compared to normal healthy adult subjects (39.96 ± 5.42 and 86.59 ± 9.09 f mol/mg protein for elderly and young healthy subjects , respectively). There was no significant difference in K_d value between these two groups (2.84 ± 0.48 , and 3.47 ± 0.95 nM for the elderly and young adult subjects, respectively). This result is compatible with the previous reports for example: a reduction of 5-HT₂ receptors in aging rats (11), 5-HT₁ receptors in human brain (41-43) and non-specific 5-HT binding in human brain (40,44). In addition, the decrease in 5-HT₂ serotonin was observed in living human brain of elderly subjects which were studied by positron emission tomography (PET) (45). Many aged-related changes in dopamine system also occur with norepinephrine. (46). The effect of age on serotonergic neurons have also been studied (46), however it is less extensive than catecholamines also the resulting reports are inconsistent.

Platelets are often used as a model of the serotonin neuron and parallel changes in imipramine binding in brain and platelet of the depressed patients with the decreased serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) levels in brain and CSF (22). Recent data reported by Biegon's group (25) showed an increase in 5-

HT₂ serotonin receptor number on the platelets of depressive patients.

In the present study, the result shows the reduction of 5-HT₂ serotonin receptor on platelet membrane of elderly subjects. However the mechanism(s) by which alteration of 5-HT₂ receptor in elderly is not known. Several possibilities may speculate, for example, an increase turnover of serotonin receptor, decrease in receptor synthesis, changes in the metabolism of 5-HT then resulted in the alteration of receptor number in platelet membrane. It is possible that 5-HT₂ binding in aging subjects reflects a similar change in brain serotonergic neuron, thus platelet will be an excellent model for the study of aging processes and other processes of the living human brain.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledge the kind cooperation of Sandoz Pharmaceutical Company (Basel, Switzerland) and Janssen Research Foundation (Bierse, Belgium) for providing a generous supply of drugs. This study was partly supported by Mahidol University Research grant.

REFERENCES

1. Azmitia EC. The serotonin-producing neurons of the midbrain median and dorsal raphe nuclei. In: Iversen SD and Snyder SH, eds. Handbook of Psychopharmacology, Chemical pathways in the brain. New York: Plenum Press, 1978; 9: 223-314.
2. Roberts MHT. 5-Hydroxytryptamine and antinociception Neuropharmacology 1984; 23: 1529-1536.
3. Blundell JE. Is there a role for serotonin (5-hydroxytryptamine) in feeding? Int J Obes 1977; 1: 15-42.
4. Jouvet M. The role of monoaminergic neurons in the regulation and function of sleep. In: Petre-Quadens O and Schlag JD, eds Basic sleep mechanisms. New York, Academic Press, 1974: 56-98.
5. Wing LMH and Chalmers JP. Participation of central serotonergic neurons in the control of the circulation of the unanesthetized rabbit. Cir Res 1974; 35: 504-513.
6. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. Br J Psychiatry 1967; 133: 1237-1258.
7. Van Kammen DP, and Gelernter J. Biochemical instability in schizophrenia II: The serotonin and gamma-aminobutyric acid systems. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: The third generation of progress. New York: Raven Press, 1987; 753-758.

8. Joseph R, Welch KMA and D'Andrea G. Serotonergic hypofunction in migraine : a synthesis of evidence based on platelet dense body hypofunction. *Cephalalgia* 1989 ; 9 : 293-299.
9. Malmgren R. and Hasselmark L. The platelet and the neuron : Two cells in focus in migraine. *Cephalalgia* 1988 ; 8 : 7-24.
10. Ogren SO. Central serotonin neurons and learning in the rat. In : *Biology of serotonergic neurotransmission*. Edited by Osbourne NN. John Wiley and Sons, Chichester. 1982 317-334.
11. Brunello N, Riva M, Rovescalli AC, Galimberti R, and Racasni G. Age-related changes in rat serotonergic and adrenergic systems and in receptor responsiveness to subchronic desipramine treatment. *Pharmacol Toxicol* 1988 ; 63 : 150-155.
12. McEntee WJ and Crook TH. Serotonin, memory, and the aging brain. *Psychopharmacology* 1991 ; 103 : 143-149.
13. Talvenheimo J, Nelson PJ, and Rudnick G. Mechanism of imipramine inhibition of platelet 5-hydroxytryptamine transport. *J Biol Chem* 1979 ; 245 : 6431-6435.
14. Thomson JH. Serotonin and the alimentary tract. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1971 ; 2 : 687-781.
15. Tranzer JP, Da Prada M and Pletscher A. Ultrastructural localisation of 5-hydroxytryptamine in blood platelets. *Nature* 1966 ; 212 : 1574-1575.
16. Sneddon JM. Blood platelets as a model for monoamine containing neurons. *Prog Neurobiol* 1973 ; 1 : 153-198.
17. Laubscher A and Pletscher A. Shape change and uptake of 5-hydroxytryptamine in human blood platelets : action neuropsychiatric drugs. *Life Sci* 1979 ; 24 : 1833-184.
18. Campbell IC, Marangos OJ, Murphy DL, and Pearse AGE. Neurone specific enolase (NSE) in human blood platelets : implications for the neuronal model. *Recent Adv Neuropsychopharm* 1981 ; 31 : 203-211.
19. Pletscher A, and Laubscher A. Blood platelets as a model for neurons uses and limitations. *J neural Transm* 1980 ; 7 (suppl 16) : 7-16.
20. Peters JR, and Grahame-Smith DG. Human platelet 5-HT receptors : characterization and functional association. *Eur J Pharmacol* 1980 ; 68 : 243-256.
21. Exon JH. Molecular mechanisms involved in α -adrenergic responses. *Mol Cell Endocrinol* 1981 ; 23 : 233-264.
22. Langer SZ, Zarifian E, Briley M, Raiman R and Sechter D. High affinity binding of 3H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci* 1981 ; 29 : 211-220.
23. Govitrapong P, Prapapanich V and Ebadi M. Identification of 5-HT₂ serotonin receptor in pineal gland. *J Pineal Res* 1992 ; in press.
24. McBride OA, Mann JJ, McEwen B, and Biegon A. Characterization of serotonin on human platelets. *Life Sci* 1983;33 : 2033-2041.
25. Bioegon A, Weizman A, Karp L, Ram A, Tiano S and Wolff M. Serotonin 5-HT₂ receptor binding on blood platelets-a peripheral marker for depression? *Life Sci*. 1987 ; 41 : 2485-2492.
26. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL and Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951 ; 193 : 265-275.
27. Leatherbarrow RJ. *A Non-linear Regression Data Analysis Program for the IBM PC*. Edited by Leatherbarrow J,U.K. 1987.

28. Munson PJ and Rodbard D. LIGAND : A versatile computerized approach for characterization of ligand-binding systems. *Annual. Biochem* 1980 ; 107 : 220-193.
29. Leysen JE, Niemegeers CJE, Tollenaere JP and Laduron PM. Serotonin ergic component of neuroleptic receptors *Nature* 1978 ; 272 : 168-171.
30. Peroutka SJ, Labovitz RM, and Snyder DH. Two distinct central serotonin receptors with different physiological function. *Science* 1981 ; 212 : 827-829.
31. Seeman P, Westman K, and Coscina D. Serotonin receptors in hippocampus and frontal cortex. *Eur J Pharmacol* 1980 ; 66 : 179-198.
32. Seeman P, and List SJ. Resolution of dopamine and serotonin receptor components of [3H]-spiperone binding to rat brain regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981 ; 78 : 2620-2624.
33. Janssen PAJ. Receptor binding profile of a R41468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci* 1980 ; 28 : 1015-1022.
34. Creese I, Leef SE and Hamblin MW. Interactions of agonists with D2 dopamine receptors : Evidence for a single receptor population existing in multiple agonist affinity-states in rat striatal membrane. *Biochemical Pharmacology* 1984 ; 33 : 877-887.
35. Geaney DP, Schachter M, Elliot JM and Grahame-smith DG. Characterization of [3H]-lysergic acid diethylamide binding to a 5-hydroxytryptamine receptor on human blood platelet membranes. *Eur Pharmacol* 1984 ; 97 : 87-93.
36. Leysen JE, Gommeren W, and DeClerk F. Demonstration of S₂-receptor binding sites on cat blood platelets using [3H]-ketanserin. *Eur J Pharmacol* 1978 ; 88 : 125-130.
37. McBride PA, Mann JJ, Polley MJ, Wiley AJ and Sweeney JA. Assessment of binding indices and physiological responsiveness of HT2 receptor on human platelets. *Life Sci.* 1987 ; 40 : 1799-1809.
38. Marcusson JO, Morgan DG, Winblad B and Finch EC. Serotonin-2 binding sites in human frontal cortex and hippocampus : selective loss of S-2A sites with age. *Brain Res* 1984 ; 311 : 51-56
39. Marshall JF, Altar CA, and Kim H. Computer imaging and analysis of dopamine D2 and serotonin S2 binding sites in rat basal ganglia or neocortex labeled by [3H]-spiperone. *J Pharmacol Exp Ther* 1985 ; 233 : 527-538.
40. Morgan GD, Marcusson OJ and Finch EC. Contamination serotonin2 binding sites by an alpha-1 adrenergic component in assays with [3H]-spiperone. *Life Sci* 1984 ; 34 : 2507-2514.
41. Shih JC, and Young H. The alteration of serotonin binding sites in aged human brain. *Life Sci* 1978 ; 23 : 1441-1448.
42. Allen SJ, Benton JS, Goodhardt MJ, Hann EA, Sims NR, Smith CCT, Spillane JA, Bowen DM, and Davison AN. Biochemical evidence of selective nerve cell changes in the normal aging human and rat brain. *J Neurochem* 1983 ; 41 : 256-265.
43. Middlemiss DN, Palmer AM, Edel N, and Bowen DM. Binding of the novel serotonin agonist 8-hydroxy-2 (di-n-propylamino) tetralin in normal and Alzheimer brain. *J Neurochem* 1986 ; 46 : 993-996.
44. Marcusson J, Oreland L, and Winblad B. Effect of age on human brain serotonin (S1) binding sites. *J Neurochem* 1984 ; 43 : 1699-1705.
45. Wong DF, Wagner HN Jr, and Dannals RF. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in human brain. *Science* 1984 ; 226 : 1393-1396.
46. Rogers J and Blood FE. Neurotransmitter metabolism and function in the aging central nervous system. In : Schneider E and Finch CE. eds. *Handbook of the biology of aging.* New York : Van Nostrand Rheinhold, 1985 ; 645-691.

—

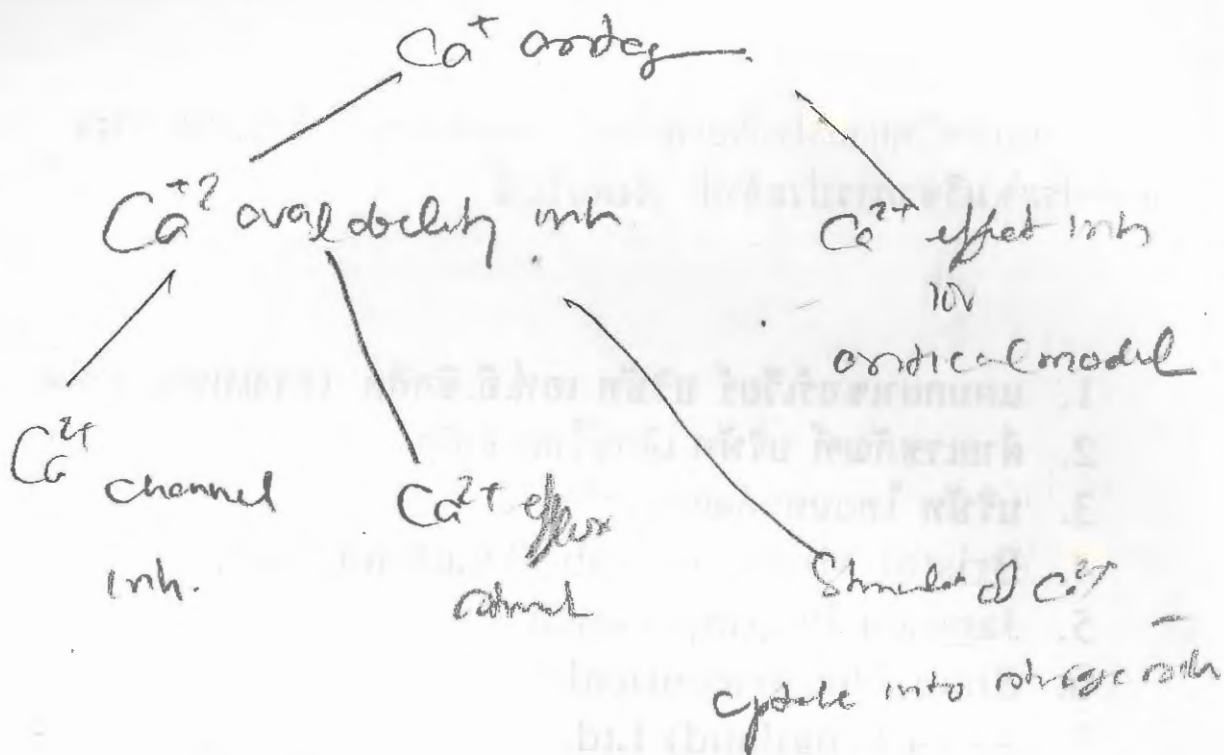
—

—

—

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณผู้ให้การสนับสนุน
การประชุมวิชาการประจำปี ดังต่อไปนี้

1. แผนกยาเซอร์เวียร์ บริษัท เอฟ.อี.ซิลลิค. (กรุงเทพฯ) จำกัด
2. ฝ่ายเวชภัณฑ์ บริษัท เอ็กซ์ไทย จำกัด
3. บริษัท ไทยนครพัฒนา จำกัด
4. Bristol-Myers Squibb (Thailand) Ltd.
5. Janssen Pharmaceutica
6. Siam Pharmaceutical
7. Astra (Thailand) Ltd.



① Voltage-gated channel

- L_{type}
- T
- N

② Recept-operated channel

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท โอสกลสม (เติ็กเองหญ) จำกัด

2100 ถนนรามคำแหง กรุงเทพมหานคร ฯ

โทร. 374 - 0121 - 51

TRITACE[®]



ramipril

CONTROLS BLOOD PRESSURE

ONCE
DAILY
2.5 mg



THE TISSUE-SPECIFIC ACE INHIBITOR

Prescribing Information : Composition : Each capsule contains 1.25 mg/2.5 mg Ramipril. Indication : Hypertension. ContraIndication : Hereditary angioneurotic oedema, pregnancy, lactation. Precaution : History of hereditary angioneurotic oedema, impaired renal function, impaired liver function. Adverse reactions : Nausea, dizziness, headache and dry cough. Hypersensitivity reactions include pruritis, rash and fever. Interactions : Diuretics or other antihypertensives may potentiate the antihypertensive response. Potassium sparing diuretics may increase risk of hyperkalaemia. **Dosage and administration:** The treatment is started with 2.5 mg daily. May increase to 5 mg, up to maximum dose of 10 mg daily

Hoechst Thai Ltd. Pharmaceutical Dept.
302 Silom Rd. Bangkok 10500 Tel. 233-2981

Hoechst