



Thai Journal of Pharmacology

**Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand**

**Proceeding
of
21st Pharmacological
and
Therapeutic Society of Thailand
Meeting**

25-26 th March 1999

Vol 21, Supplement 1, 1999 ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

is owned and published every four months by the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Laddawal Phivthong-ngam
 Pravit Akarasereenont
 Suwat Wimolwattanapun

Editorial Board

Amnuay Thithapandha	Pornpen Pramyothin
Ampawan Apisariyagul	Prasan Dhumma-Upakorn
Benjamas Chanchawee	Prasert Songkittiguna
Borpit Klangkalya	Sontaya Seemasathien
Chandhanee Itthipanichpong	Sopit Thamaree
Dhasanai Suriyachan	Sumana Chompootawee
Kanchana Ketsa-ard	Surachai Unchern
Krongtong Yoovathaworn	Suwat Wimolwattanapun
Monthira Tankeyoon	Udom Chantrarakasri
Panya Khunawat	Wittaya Tonsuwonnont

Manager Supeecha Wittayalertpanya

Office Department of Pharmacology
 Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
 Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330,
 Thailand. Tel/Fax 2511965

Notice The opinions expressed herein are those of the authors and do not necessarily
 reflect the views of the editors or the publisher.

S. Skonick

SI

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 21, Supplement 1, 1999

CONTENTS

S5	Preface	
S13	PL1	Designer drugs for the new millenium: GABA _A receptor subtype selective agents <i>Phil Skonick</i>
S19	PL2	Fish-odour syndrome: southeast asia experience <i>Amnuay Thithapandha</i>
S20	PL3	Cancer gene therapy <i>Adisak Wongkajornsilp</i>
S21	SY1	Symposium on nitric oxide <i>Udom Chantraraksri</i>
S23	SY2	Role of nitric oxide in health and disease <i>Surachai Unchern and Supeenun Unchern</i>
S43	SY3	ผลกระทบของแคฟเฟอีนต่อสุขภาพ <i>ชัยชาญ แสงดี</i>
S65	SY4	เครื่องดื่มที่ผสมแคฟเฟอีน <i>ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล</i>
S68	SY5	ยาที่ใช้ในภาวะองคชาตไม่แข็งตัว <i>ทัศนัย สุริยจันทร์</i>
S78	SY6	Psychiatry and erectile dysfunction <i>นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ</i>
S79	SY7	การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (Erectile Dysfunction) <i>อภิชาติ กงกะนันท์</i>
S82	O1	Immunotherapy of human glioblastoma multiforme using OK-432, an immune stimulant and the detection of tumor-derived immune suppressor(s) <i>Rung-Arune Luankosolchai, Adisak Wongkajornsilp, Sukit Haubprasert, Voravut Chanyavanich, Nantasak Tisavipat</i>

- S83 O2 Superoxide dismutase activity in blood of patient with Parkinson's disease
Sirintorn Pinweha, Prasert Boongird, Udom Chantharaksri, Jithanorm Suwantamee, Piyarat Kovitrapong, Yupin Sanvarinda
- S84 O3 Effects of CU763-14-08 and CU763-14-11 on rate and force of Contraction of isolated right and left rat atria
Nittaya Yuensungneun, Chumnarn Patarapanich, Prasan Dhumma-Upakorn
- S85 P1 The one minute test to discriminate between a diluted and an absolute ethyl alcohol with demonstration
Prasert Songkittiguna
- S86 P2 A growth of some fungi using water vapour: A new and costless method
Prasert Songkittiguna
- S87 P3 The effect of magnesium supplements on thyroid hormone and growth of broilers
Wilai Rattanatayarom, Kris Angkanaporn, Hans-Georg Classen
- S88 P4 The effect of fluvastatin on hepatotoxicity of gemfibrozil in wistar rats
Srichan Phornchirasilp, Tulaya Potaros, Aranya Waicharoen
- S90 P5 The effects of exogenous arachidonic acid on cyclooxygenase activity and isoform expressed in endothelial cells
Duangporn Plasen, Pravut Akarasereenont, Kitirat Techatraisak, Athiwat Thaworn, Sirikul Chotewuttakorn
- S91 P6 Social isolation enhances the response to desipramine in the open field test
Chirawat Kasemsook, Noppamars Wongwitdecha
- S92 P7 Evaluation of nonsteroidal antiinflammatory drugs as ligand for Peroxisome proliferator activated receptor
Buanas Wongsud, Srichan Phornchirasilp, Dennis R Feller

Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Executive Committee
1998-1999

Advisory Executive Committee	Amnuay Thithapandha Boonchua Dhorranintra Kanchana Ketsa-ard Monthira Tankeyoon Orapan Matungkasombat Sunan Rojanawipat All Heads of Pharmacological Departments in Thailand
President	Sumana Chompoothaweep
Pre-president	Borpit Klangkalya
Vice president	Srichan Pornjirasilp
Secretary General	Supeecha Wittayalertpanya
Academy	Kittima Sriwattanakul
Treasurer	Supen Patharagitwanich
Hospitality	Pornthip Supawilai
Editors	Supatra Sricbairat
Register	Nisamanee Satayabun
Newsletters	Wacharee Limpanasithikul
Councillors	Adisak Wongkajornsil Benjamas Chanchawee Chaicharn Sangdee Dhasanai Sariyachan Laddawal Phivthong-ngam Peerapol Euswas Prapawadee Paupairoj Pravit Akarasereenont Supaporn Pongsakorn Surachai Unchern Udom Chantrarakasri Wanee Taweasap Warangkana Chaichidchob

Chidehuangchai

รายนามคณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยครั้งที่ 21
วันที่ 25-26 มีนาคม 2542

ที่ปรึกษา	ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ
ประธาน	รศ.น.สพ. ดานิส ทวีดิยานนท์
รองประธาน	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
เลขานุการ	รศ.พญ.สุนา ชมพูทวีป
เหรัญญิก	ผศ.สุภาพร พงศกร
ลงทะเบียน	นางพรรณณี ชูชีพ
	พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช
	รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
	พ.อ.หญิงนิสสันต์ สัตยาบัน
	นางสาวสายสมร เย็นผาสุข
ปฏิบัติ	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล
ฝ่ายวิชาการ	ผศ.อโนชา อุทัยพัฒน์
	ศ.ดร.อำนาจย ธิฐานพันธ์
	รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล
	ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี
	พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล
	รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
	พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
	ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ
	ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสริณนท
	อ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์
	รศ.สมใจ นครชัย
	รศ.นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
ฝ่ายเอกสาร	รศ.น.สพ. พีระพล อยู่สวัสดิ์
	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
	ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสริณนท
	อ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม
	ผศ.วณิ ทวีทรัพย์
ฝ่ายสถานที่	รศ.อรุณี สาระยา
	นางสาววิไลวรรณ บุญยฉัตร
	นางดาวพิมล เรืองแสงดี
ฝ่ายประชาสัมพันธ์	รศ.สุพัสชา วิทยเลิศปัญญา
	ผศ.ดร.วัชรวิ ลิ้มปนสิทธิกุล
	ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ
	ผศ.ทญ.วรางคณา ชิตช่วงชัย
	ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์
	รศ.ดร.มณฑล สงวนเสริมศรี
ฝ่ายหารายได้	รศ.ดร.อัมพวัน อภิสรียะกุล
	อ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี
	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โดย

รองศาสตราจารย์ ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
ประธานกรรมการจัดการประชุมวิชาการ

กราบเรียน ท่านอธิการบดี ศ.นพ.อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ

ในนามของคณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 ดิฉันขอกราบ
ขอบพระคุณท่านอธิการบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้สละเวลาและให้เกียรติมาเป็นประธานในพิธี
เปิดการประชุมวิชาการครั้งนี้ ดิฉันขอรายงานความเป็นมาในการจัดประชุมวิชาการประจำปีโดยสังเขป
ดังนี้

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้ก่อตั้งและดำเนินงานมากกว่า 20 ปี และได้จัด
ประชุมวิชาการประจำปีทุกปี นอกจากนี้ยังได้เรียนเชิญนักวิชาการที่มีชื่อเสียงและมีความเชี่ยวชาญ
ด้านเภสัชวิทยาในสาขาต่างๆ มาบรรยายและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นกับสมาชิกเป็นประจำ อาทิ
เช่น Professor Edward Moreton มาบรรยายเรื่อง “ความสัมพันธ์ระหว่าง Opioid และ THC
receptors” เป็นต้น เพื่อให้สมาชิกและผู้สนใจได้ทราบความก้าวหน้าด้านเภสัชวิทยา และได้พบปะ
สังสรรค์ผู้เชี่ยวชาญทั้งในและต่างประเทศ

การจัดประชุมวิชาการครั้งนี้ สมาคมเภสัชวิทยาฯ จัดร่วมกับ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล มีวัตถุประสงค์ที่จะให้สมาชิก/นักเภสัชวิทยาได้พบปะสังสรรค์และได้แลกเปลี่ยน
ความรู้ความคิดเห็นกัน พร้อมกับเปิดโอกาสให้นักศึกษาปริญญาโท/เอกได้เสนอผลงาน
วิจัยด้านเภสัชวิทยาและจัดให้มีปาฐกถาพิเศษโดย Professor Phil Sikolnick เรื่อง Designer
Drugs for the New Millennium เพื่อระลึกถึง รองศาสตราจารย์ ดร.จิรวรรณ สดาวางศ์วิวัฒน์ ซึ่ง
เป็นผู้หนึ่งที่ก่อตั้งสมาคมนี้ และเรื่อง National Drug Strategies โดย ศาสตราจารย์ ดร.ภักดี โพธิ์
ศิริ รองปลัดกระทรวงสาธารณสุข เพื่อให้ผู้เข้าประชุมสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ต่อไป
นอกจากนี้ยังเป็นโอกาสที่สมาคมฯ จะได้แสดงความยินดีกับ ศาสตราจารย์ ดร.อำนาจ ธิฐาพันธ์
ผู้นำชื่อเสียงมาสู่มหาวิทยาลัยมหิดลและนักเภสัชวิทยาไทยด้วยรางวัล Wellcome Trust Award
และผู้เข้าประชุมจะได้ฟังการบรรยายพิเศษจากท่านด้วย

ดิฉันในนามของคณะกรรมการจัดการประชุมฯ ขอแสดงความขอบคุณ วิทยากรผู้ทรง
คุณวุฒิทุกท่าน สมาชิกของสมาคมฯ แขกผู้มีเกียรติ ตลอดจนบริษัทห้างร้านที่ให้การสนับสนุนใน
การจัดประชุมวิชาการฯ

บัดนี้ ได้เวลาอันสมควรแล้ว ดิฉันขอกราบเรียนเชิญท่านอธิการบดีกล่าวเปิดการประชุม
วิชาการประจำปี ครั้งที่ 21

รองศาสตราจารย์ ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
ประธานกรรมการจัดการประชุมวิชาการ

**คำปราศรัย ของท่านอธิการบดีมหาวิทยาลัยมหิดล
เนื่องในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย**

ท่านประธานจัดการประชุมฯ ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และท่านผู้มีเกียรติทุกท่าน

ผมรู้สึกเป็นเกียรติและยินดีอย่างยิ่ง ที่ได้มีโอกาสมาเป็นประธานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยในวันนี้ และขอแสดงความยินดีที่สมาคมเภสัชวิทยาฯ ได้ก่อตั้งและประสบความสำเร็จในการดำเนินงานมาโดยตลอด

ปัจจุบัน พัฒนาการทางวิชาการในด้านต่างๆ เป็นไปอย่างรวดเร็ว ข้อมูลทางวิชาการใหม่ๆ เพิ่มขึ้นมากขึ้น ความรู้ทางเภสัชวิทยาก้าวไกลไปมาก จำเป็นอย่างยิ่งที่นักเภสัชวิทยาจะต้องติดตามให้ทันอย่างสม่ำเสมอ ความร่วมมือกันระหว่างนักวิชาการทั้งชาวไทยและชาวต่างประเทศเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อร่วมกันพัฒนาความรู้ ความสามารถ และงานวิจัย เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ให้ได้ประโยชน์สูงสุด การมีผู้เชี่ยวชาญชาวต่างประเทศมาให้ความรู้ใหม่ๆ เป็นประจำ นับเป็นสิ่งที่ดี ช่วยให้นักวิชาการไทยได้พัฒนาความรู้ให้ทันสมัยในระดับสากล และการที่นักเภสัชวิทยาไทยได้รับการยอมรับในความรู้ความสามารถและผลงานจนได้รับรางวัลระดับนานาชาติ นับเป็นความสำเร็จที่สำคัญของคนไทย

บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว ผมขอเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และขอให้การประชุมประสบความสำเร็จสมตามเจตนารมณ์ที่ตั้งไว้ทุกประการ

ศาสตราจารย์ อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ
(อธิการบดีมหาวิทยาลัยมหิดล)

สารจากประธานจัดงานประชุมวิชาการ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล มีความยินดีในการจัดประชุมวิชาการร่วมกับ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย การที่เภสัชกร และบุคลากรด้านสาธารณสุขสามารถติดตามความก้าวหน้าทางด้านเภสัชวิทยาอย่างใกล้ชิด ย่อมจะนำประโยชน์สูงสุดมาสู่ผู้บริโภค การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 21 นี้ จะมีการบรรยายและอภิปรายในเรื่องที่กำลังอยู่ในความสนใจทั้งในวงการแพทย์และประชาชนทั่วไป โดยวิทยากรที่เชี่ยวชาญในเรื่องนั้นๆ จึงเป็นการเปิดโอกาสให้ท่านที่สนใจได้รับฟังในสิ่งที่ทันสมัยและได้ร่วมแสดงความคิดเห็น/ถกปัญหาต่างๆ กับวิทยากรและผู้เชี่ยวชาญอื่นๆ ด้วย

คณะกรรมการจัดการประชุมได้พยายามเลือกเรื่องที่น่าสนใจและมีการวิจัยก้าวหน้าค่อนข้างมาก ด้วยความหวังว่าจะถูกใจสมาชิกมากที่สุด ถึงแม้จะจำเป็นต้องตัดเรื่องอื่นที่สำคัญเช่นกันออกไปบ้าง เนื่องจากเวลาจำกัดก็ตาม

สิ่งที่สำคัญไม่ยิ่งหย่อนกว่าด้านวิชาการ คือการที่สมาชิกของสมาคมฯ คณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์และผู้เข้าร่วมประชุมได้มีโอกาสพบปะสังสรรค์ แลกเปลี่ยนความรู้ ความคิดเห็นกัน ดิฉันหวังว่ามิตรไมตรีที่เกิดขึ้นและความสนใจที่ใกล้ชิดด้วยกัน คงนำมาสู่ความร่วมมือทางวิชาการต่อไปในอนาคตอันใกล้

ดิฉันขอแสดงความขอบคุณ กรรมการและผู้มีส่วนช่วยจัดการประชุมทุกท่านที่ได้ร่วมแรงร่วมใจกันทำให้การประชุมวิชาการครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี

รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

กราบเรียนท่านกรรมการที่ปรึกษาและสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ในนามของสมาคมเภสัชวิทยา ขอต้อนรับทุกท่านในการเข้าร่วมประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 ของสมาคมฯ ในการประชุมครั้งนี้ทางสมาคมฯ ได้รับเกียรติจากวิทยากรที่รับเชิญมาบรรยาย ทั้งนักวิชาการชาวไทยและชาวต่างประเทศ ซึ่งเป็นผู้ทรงคุณวุฒิและมีความเชี่ยวชาญในสาขาที่เกี่ยวข้องทั้งสิ้น ซึ่งหวังเป็นอย่างยิ่งว่าเนื้อหาวิชาการต่าง ๆ ที่ได้นำเสนอในการประชุมครั้งนี้ คงจะเป็นประโยชน์แก่สมาชิกและผู้สนใจทุกท่าน และในโอกาสนี้ ทางสมาคมฯ ได้จัดประกาศเกียรติคุณและแสดงความยินดีแก่ ศาสตราจารย์ ดร.อำนาจ ถิฐาพันธ์ ในฐานะที่ท่านเป็นนักเภสัชวิทยา ซึ่งได้อุทิศตนแก่สมาคมเภสัชวิทยามาโดยตลอด มีผลงานดีเด่นในด้านการสอนและการวิจัย มีชื่อเสียงเป็นที่ยอมรับทั้งในและต่างประเทศ และขอแสดงความยินดีในโอกาสที่ท่านได้รับรางวัล “Wellcome Trust Award” for a study of Rare Disease. ซึ่งเป็นเกียรติอย่างสูงสำหรับวงการเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ในการจัดประชุมครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ดี เนื่องจากได้รับความร่วมมืออย่างดียิ่งจากท่านประธานจัดการประชุม รองศาสตราจารย์ ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ และจากกรรมการจัดการประชุมวิชาการทุก ๆ ท่าน รวมทั้งบุคลากรจากหลายหน่วยงาน และทั้งจากการสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการจัดการประชุมจากหลายฝ่าย ซึ่งในนามของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ขอแสดงความขอบคุณอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้ด้วย

รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
(นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย)

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

อีกครั้งหนึ่งที่เอกสารประกอบการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 21 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้กลับมาเป็นส่วนหนึ่งของวารสารเภสัชวิทยาอีกครั้ง นับว่าเป็นนิมิตหมายที่ดีที่ได้มีการทำงานและรวบรวมพลังน้ำใจของกรรมการบริหารสมาคม คณะกรรมการจัดงานประชุมวิชาการ และกองบรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยาอีก นอกเหนือจากวารสารเภสัชวิทยาที่ออกตามปกติ ปีละ 3 ฉบับ วารสารเภสัชวิทยานับนี้จัดว่าเป็นฉบับเพิ่มเติม (Supplement) ที่จัดทำขึ้นเป็นพิเศษเพื่อรวบรวมผลงานทางวิชาการที่ได้นำเสนอในการประชุมวิชาการครั้งนี้ บทความที่ได้รับทั้งสิ้นเกิดจากการร่วมแรงร่วมใจของคณะกรรมการจัดงานประชุมในครั้งนี้ กองบรรณาธิการขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง อนึ่งเป็นที่น่ายินดีว่าการประชุมครั้งนี้มีผู้ลงทะเบียนล่วงหน้ากันมากกว่าทุกปี อาจเนื่องมาจากการประชาสัมพันธ์ที่ให้ผลเกินคาดและมีผู้สนใจในกิจกรรมสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เรายินดีรับสมาชิกเพิ่มและขอเรียนเชิญทุกท่านมา ณ. ที่นี้โดยเช่นเดียวกับทุก ๆ ปีที่งานประชุมวิชาการเภสัชวิทยาจะเต็มไปด้วยเนื้อหาสาระที่ทันต่อเหตุการณ์และมีวิทยาการที่ก้าวหน้ามาฝากเป็นประจำทุกปี นักเภสัชวิทยาได้มีโอกาสมาพบปะ และแลกเปลี่ยนประสบการณ์ ทางกองบรรณาธิการคาดหวังไว้ว่าในปีนี้เป็นปีที่มีอะไรเป็นพิเศษกว่าทุก ๆ ปีที่ผ่านมา

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการจัดงานประชุมวิชาการทุกท่านที่ให้ความร่วมมือกันให้วารสารฉบับนี้เสร็จทันงานอีกครั้งและขอขอบพระคุณบริษัทให้การสนับสนุนการประชุมวิชาการตลอดมาแม้ว่าสถานการณ์ทางเศรษฐกิจยังคงไม่กระเตื้องขึ้นในปี

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
(บรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยา)

**กำหนดการประชุมวิชาการและประชุมสามัญครั้งที่ 21
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย**

วันที่ 25-26 มีนาคม 2542

**ณ. ห้องประชุม อาคารเทพรัตน์ ชั้น 2 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ถนนศรีอยุธยา กทม.10400**

วันพฤหัสบดีที่ 25 มีนาคม 2542

08.00-08.30	ลงทะเบียน
08.30-08.45	พิธีเปิด ศ.นพ.อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ
08.45-09.45	Dr. Chiravat Sadavongvivad's Memorial Lecture: Designer drugs for the new millennium Professor Phil Skolnick (PL1)
09.45-10.30	พิธีแสดงความยินดีแก่ ศ.ดร.อำนวย อิฐาพันธ์ (PL2)
10.30-11.00	พัก-น้ำชา
11.00-12.00	National drug strategies ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ
12.00-12.45	พัก-อาหารกลางวัน
12.45-13.15	ประชุมธุรการ
13.15-16.00	Symposium on nitric oxide ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี (SY1) Roles of nitric oxide in health and disease: CVS and CNS aspect ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ และ ผศ.ดร.สุภินันท์ อัญเชิญ (SY2)

SI2

วันศุกร์ที่ 26 มีนาคม 2542

09.00-09.45	Gene therapy ดร.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์ (PL3)
09.45-10.30	Oral presentation
10.30-10.45	พัก-น้ำชา
10.45-12.15	Health impact and regulation of caffeine รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี (SY3) นพ.ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล (SY4)
12.15-13.00	พัก-อาหารกลางวัน
13.00-13.30	Poster discussion
13.30-15.30	Erectile dysfunction พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์ (SY5) รศ.นพ.นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ (SY6) รศ.นพ.อภิชาติ กงกะนันท์ (SY7)

PL1. DESIGNER DRUGS FOR THE NEW MILLENNIUM: GABA_A RECEPTOR SUBTYPE SELECTIVE AGENTS

Phil Skonick

*Lilly Research Fellow, Neuroscience Discovery, Lilly Research Laboratories,
Eli Lilly & Co., Indianapolis, IN.*

ABSTRACT

Converging lines of evidence indicate that GABA_A receptors are part of the brain's "biowarning system". For example, dramatic changes in GABA_A receptor function precede measurable alterations in the HPA axis following presentation of environmental stimuli. Thus, it is perhaps not surprising that GABA_A receptors mediate the actions of the most widely prescribed class of anxiolytic (anti-anxiety) agents, the benzodiazepines (e.g., diazepam). Currently available 1,4-benzodiazepines (as well as other anxiolytics acting through GABA_A receptors, such as barbiturates and ethanol) produce other pharmacological actions that may be considered undesirable. Because GABA_A receptors are a heterogeneous family of ligand-gated ion channels, the design of subtype selective agents has been proposed as one strategy to produce agents with a more limited range of action (e.g. an anxiolytic lacking sedative properties). Studies in both recombinant and native GABA_A receptors clearly demonstrate that the α subunit (that is, α_{1-6}) is the principal determinant of ligand affinity for a structurally diverse group of compounds acting at allosteric modulatory sites that have traditionally been termed "benzodiazepine receptors". While representatives from several chemical classes (e.g., the imidazopyridine, zolpidem) exhibit selectivity for GABA_A receptors containing an α_1 subunit, the pharmacological profiles of these compounds are not dramatically different from "classical" 1,4-benzodiazepines. This may not be viewed as unanticipated, since receptors containing the α_1 subunit probably constitute > 50% of the total GABA_A receptors pool, and are widely distributed throughout the central nervous system. It can be hypothesized that compounds exhibiting selectivity for GABA_A receptor isoforms present in relatively low abundance would possess a more selective range of actions. Based on the reported 10-15 fold selectivity of Ro 15-4513 for recombinant GABA_A receptors containing an α_5 subunit (compared to receptors expressing other α subunits), we synthesized a series of novel 8-substituted imidazobenzodiazepines. These compounds possess a marked selectivity (up to 75-fold) for α_5 subunit-containing recombinant and native GABA_A receptors. *In vivo* studies suggest the pharmacological actions of these compounds are mediated through occupation of α_5 containing GABA_A receptors. A radiolabelled form of an α_5 selective imidazobenzodiazepine (³H]RY 80) has been used to characterize native and recombinant type GABA_A receptors containing α_5 subunits. As had been previously demonstrated for other α subunits, it is likely that amino acid residues proximal to the first transmembrane domain are responsible for the high degree of selectivity of such compounds for GABA_A receptors containing an α_5 subunits. Molecular modeling studies, together with the use of both mutational analysis and transgenic models should result in α_5 selective agents, prototypic designer drugs for the new millennium.

คำสดุดี



ศาสตราจารย์ ดร.อำนวย ธิราพันธ์ ปัจจุบันดำรงตำแหน่งเป็นศาสตราจารย์ระดับ 10 ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และรองคณบดี บัณฑิตวิทยาลัย ฝ่ายวิชาการ อาจารย์เป็นผู้ที่มีผลงานทางวิชาการในสาขาวิชาเภสัชวิทยาเป็นที่ประจักษ์ และยอมรับอย่างกว้างขวางทั้งภายในและต่างประเทศ ท่านเป็นผู้ที่มีบทบาทในการบุกเบิกและพัฒนาหลักสูตรสาขาเภสัชวิทยาให้เจริญก้าวหน้าและมีความทันสมัยอยู่เสมอ ตลอดระยะเวลาที่รับราชการเป็นอาจารย์

ท่านได้ช่วยสร้างนักเภสัชวิทยาไทยและชาวต่างประเทศในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ให้มีความรู้ความสามารถ และเชี่ยวชาญในด้านการวิจัย ซึ่งปัจจุบันลูกศิษย์ของท่านได้เป็นกำลังสำคัญในการปฏิบัติหน้าที่ให้แก่สถาบันการศึกษา และหน่วยงานอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ทั้งภาครัฐและเอกชน นอกจากนี้ท่านยังมีบทบาทในการจัดฝึกอบรมในด้านต่างๆ ทั้งในระดับนานาชาติและระดับชาติ อาทิเช่น Southeast Asian Drug Metabolism Workshop, การอบรมเรื่องเภสัชจลนศาสตร์และการใช้ยาระงับปวด เป็นต้น

ศาสตราจารย์ ดร.อำนวย ธิราพันธ์ มีผลงาน และความสำเร็จในการเป็นแบบอย่างแก่นักเภสัชวิทยารุ่นหลัง ท่านได้รับเชิญเป็นกรรมการของสมาคมวิชาการระดับนานาชาติ และเป็นผู้ทรงคุณวุฒิของหลายสถาบัน เป็นที่ปรึกษาของหน่วยงานทั้งภาครัฐและเอกชน และได้รับรางวัลเชิดชูเกียรติในความสามารถของท่าน ตัวอย่างเช่น รางวัลอาจารย์ตัวอย่างของสภาคณาจารย์ มหาวิทยาลัยมหิดล และหลังสุดท่านได้รับรางวัล Wellcome Trust Award for a Study of Rare Disease ซึ่งเป็นเกียรติยศอย่างสูงสำหรับอาจารย์ และนักวิจัยในวงการเภสัชวิทยาของประเทศไทย ในฐานะที่ท่านเป็นคนแรก ซึ่งได้ทำการวิจัยยืนยันอย่างชัดเจนว่า การถ่ายทอดพันธุกรรมของ Fish Odor Syndrome เป็นแบบ autosomal recessive trait

ด้วยเหตุที่ศาสตราจารย์ ดร.อำนวย ธิราพันธ์ เป็นบุคคลตัวอย่างทั้งในฐานะที่เป็นอาจารย์ผู้ประศาสน์ความรู้ และให้การสนับสนุนศิษย์อย่างเต็มที่ และเป็นผู้ที่ได้อุทิศตนและมีผลงานดีเด่นในด้านการวิจัย อีกทั้งยังมีบทบาทในการให้การอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรสาธารณสุขอย่างกว้างขวางในสาขาเภสัชวิทยาตลอดระยะเวลาอันยาวนานถึง 30 ปี สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในฐานะที่เป็นตัวแทนของนักเภสัชวิทยาทั้งประเทศ จึงได้จัดให้มีพิธีแสดงความยินดีอย่างเป็นทางการแก่ศาสตราจารย์ ดร.อำนวย ธิราพันธ์ และมอบโล่เกียรติยศเพื่อเป็นการเชิดชูเกียรติให้แก่อาจารย์ด้วย

CURRICULUM VITAE

Name : Amnuay Thithapandha
Sex : Male
Position : Professor
Business Address : Department of Pharmacology
 Faculty of Science
 Mahidol University
 Rama VI Road
 Bangkok 10400, Thailand.
 Tel. 246-1378
 Fax. (662)-247-7050
Home Address : 226 Soi Natong 2
 Premsombut Road
 Haay Kwang
 Bangkok 10310, Thailand.
 Tel. 274-5392
Birthdate : 4 August 1941
Birthplace : Singburi, Thailand.
Citizen : Thai
Marital Status : Married, 2 children

EDUCATION

University of Adelaide, South Australia, Australia
 B.S. 1966
 Major : Organic Chemistry and Biochemistry
 Minor : Physical and Inorganic Chemistry
 George Washington University, Washington, D.C., USA.
 M.S. 1968 Pharmacology
 Ph.D. 1970 Pharmacology

PROFESSIONAL EXPERIENCES

1966-1968 Research Assistant, Laboratory of Chemical Pharmacology, National Institutes of Health, Bethesda, Md. 20014, USA.
 1968-1970 Laboratory Assistant, Department of Pharmacology, George Washington University, Washington, D.C., USA.
 1970-1974 Lecturer, Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
 1972-present Special Lecturer, School of Medical Physics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand.
 1974-1975 Visiting Scientist, Clinical Pharmacology Unit, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA.
 1975-present Special Lecturer, Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
 1975-1978 Assistant Professor of Pharmacology, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
 1978-1985 Associate Professor of Pharmacology, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
 1978-present Special Lecturer, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
 1986-present Professor of Pharmacology, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
 1986-present Member, Editorial Board, Asia Pacific Journal of Pharmacology
 1992-1996 Professor & Chairman, Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
 1992-1996 Secretary, International Association for the Study of Pain (Thai Chapter)
 1993-1995 Associate Editor, Asia Pacific Journal of Pharmacology.
 1996-present Vice-President, Thai Pain Society (IASP Chapter)

MEMBERSHIP IN SCIENTIFIC SOCIETIES

- Sigma Xi
- American Society for Microbiology
- Society for Experimental Biology & Medicine
- International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX)
- International Association for the Study of Pain (IASP)
- British Pharmacological Society (BPS)
- The Pharmacological & Therapeutic Society of Thailand
- American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET)

AWARDS

- | | |
|-----------|--|
| 1961-1965 | Columbo Plan Award, University of Adelaide, South Australia, Australia. |
| 1966-1970 | Rockefeller Foundation Fellowship, George Washington University, Washington D.C. and Laboratory of Chemical Pharmacology, National Heart Institute, Bethesda, Maryland, USA. |
| 1970-1971 | American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics Award for supplementary training in cardiovascular pharmacology at Columbia University College of Physician & Surgeons, New York, USA. |
| 1974-1975 | Second Rockefeller Foundation Fellowship, Harvard Medical School, Boston, Mass., USA. |

ROYAL DECORATIONS

- Knight Grand Cross (First Class) of the Most Noble Order of the Crown of Thailand (1986)
- Knight Grand Cross (First Class) of the Most Exalted Order of the White Elephant (1988)
- Knight Grand Cordon (Special Class) of the Most Noble Order of the Crown of Thailand (1991)
- Knight Grand Cordon (Special Class) of the Most Exalted Order of the White Elephant (1996)

OTHER ACTIVITIES

- | | |
|--------------|---|
| 1970-1974 | Member, Animal Care Committee, Faculty of Science, Mahidol University. |
| 1972-1980 | Member, Curriculum Committee, Faculty of Science, Mahidol University. |
| 1974-1982 | Member, Hospital Formulary Committee, Ramathibodi Hospital, Faculty of Medicine, Mahidol University. |
| 1978-1979 | Member, Steering Committee, Task Force on Antiimplantation Agents, WHO, Geneva, Switzerland. |
| 1981-1983 | Vice President, The Pharmacological & Therapeutic Society of Thailand. |
| 1984-present | Director, Graduate Program in Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University. |
| 1986-present | Member, Coordinating Committee for Drug Metabolism Studies in Southeast Asia. |
| 1987-present | Member, Regional Advisory Committee, Southeast Asian & Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists. |
| 1988-present | President, Faculty of Science Club, Mahidol University. |
| 1990-1994 | Councillor, Section on Drug Metabolism, International Union of Pharmacology. |

RESEARCH INTERESTS

Pharmacokinetics & drug metabolism
 Chemotherapy of infectious diseases
 Clinical pharmacology (general)
 Pain management

PUBLISHED WRITINGS

1. Thithapandha, A., Mailing, H.M. and Gillette, J.R. : Effects of caffeine and theophylline on activity of rats in relation to brain xanthine concentrations. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 139: 582-586, 1972.
2. Thithapandha, A. : Substrate specificity and heterogeneity of N-methyltransferases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 47: 301-308, 1972.
3. Thithapandha, A. and Srinoot, P. : Comparative inhibitory effects of vitamins on methylating enzymes. *Comp. Gen. Pharmacol.* 3: 139-144, 1972.
4. Suriyachan, D. and Thithapandha A. : Distribution and heterogeneity of histamine N-methyltransferase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 48: 1199-1207, 1972.

5. Limlomwongse, L. Thithapandha, A. and Sobhon, P. : The role of endogenous histamine on gastric acid secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 142: 1281-1286, 1973.
6. Thithapandha, A., Chaturapit, S., Limlomwongse, L. and Sobhon, P. : The effect of xanthines on mouse liver cell. *Arch. Biochem. Biophys.* 161: 178-186, 1974.
7. Thithapandha, A. : The mechanisms of drug interactions. *Chiangmai Med. Bull.* 2: 85-90, 1973.
8. Thithapandha, A. : Some aspects of drug interactions. *Chiangmai Med. Bull.* 2: 152-166, 1972.
9. Thithapandha, A. and Mailing, H.M. : Determination of caffeine and theophylline from biological materials. *J. Med. Ass. Thailand.* 54: 385-391, 1972.
10. Thithapandha, A. : Factors influencing drug metabolism and drug response. *Chiangmai Med. Bull.* 13: 146-157, 1974.
11. Thithapandha, A. and Goldman, P. : Dispositional tolerance to methadone. *J. Sci. Soc. Thailand.* 1 : 233-239, 1975.
12. Thithapandha, A. : Clinical implications of age and diseases states on drug therapy. *Chiangmai Med. Bull.* 15: 45-56, 1976.
13. Srichaikul, T., Thithapandha, A., Lochajaya, S., Akarawong, K. and Puavilai, K. : Histamine excess in plasma cell leukemia. *JAMA* 233: 1164-1166, 1975.
14. Limlomwongse, L., Nophakoon, J. and Thithapandha, A. : Mechanism of inhibition of gastric acid secretion by hypertonic solutions and vasopressin. *Europ. J. Physiol.* 366: 159-165, 1976.
15. Thithapandha, A. : Combination antimicrobial therapy. *Chiangmai Med. Bull.* 16: 31-33, 1977.
16. Thithapandha, A. : Usefulness and interpretation of serum drug concentration. *J. Med. Ass. Thailand.* 60: 55-56, 1977.
17. Thithapandha, A. : Influence of bind loop on the pharmacokinetics of dopamine and sulfasalazine. *Pharmacol. Res. Commun.* 9: 269-277, 1977.
18. Suriyachan, D. and Thithapandha, A. : Modification of carbon tetrachloride hepatotoxicity by chemicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 41: 369-376, 1977.
19. Thithapandha, A. and Cohn, V.H. : Histamine N-methyltransferase: Purification, mechanism of action, and its inhibition by drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27: 263-271, 1978.
20. Thithapandha, A. : Detection of human intestinal bacterial overgrowth by sulfasalazine. *J. Clin. Pharmacol.* 18: 549-555, 1978.
21. Thithapandha, A., Chanachai, W. and Suriyachan, D. : Effects of gamma irradiation on plasma testosterone levels and hepatic drug metabolism in the rat. *Radiat. Res.* 79: 203-207, 1979.
22. Unchern, S. and Thithapandha, A. : The effects of cyproheptadine hydrochloride on hepatic drug-metabolizing enzymes in the rat. *Drug Metab. Disp.* 7: 411-415, 1979.
23. Thithapandha, A. : Characteristics of drugs that penetrate the preimplantation blastocyst. *Biochem. Pharmacol.* 29: 1663-1668, 1980.
24. Chawalit, K., Sretarugsa, P. and Thithapandha, A. : Comparative effects of diabetogenic agents on hepatic drug metabolism. *Drug Metab. Disp.* 10: 81-86, 1982.
25. Thithapandha, A., Boonkong, W., Chawalit, K. and Temcharoen, P. : Induction of hepatic drug-metabolizing enzymes by propoxyphene. *Thai J. Pharmacol.* 4: 1-16, 1982.
26. Techa-akrakul, C., Chawalit, K. and Thithapandha, A. : Inhibition of hepatic drug metabolism by anticancer agents. *Thai J. Pharmacol.* 5: 55-69, 1983.
27. Sretarugsa, P., Chawalit, K., and Thithapandha, A. : Comparative effects of diabetogens on liver morphology. *Thai J. Pharmacol.* 5: 123-138, 1983.
28. Yoovathaworn, K.C., Sriwatanakul, K. and Thithapandha, A. : Influence of caffeine on aspirin pharmacokinetics. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 11: 71-76, 1986.
29. Komthong, S., Yoovathaworn, K. and Thithapandha, A. : Biphasic effect of methadone on hepatic drug metabolism. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 184: 40-46, 1987.
30. Suphakawanich, W. and Thithapandha, A. : Inhibition of hepatic drug metabolism by quinine. *Asia Pacific J. Pharmacol.* 2: 241-247, 1987.
31. Luangkasoot, P., Bhanthumkomol, M. and Thithapandha, A. : Comparison on the effects of alloxan and streptozotocin on hepatic drug metabolism in rats. *Asia Pacific J. Pharmacol.* 3: 211-220, 1988.
32. Sukhumanan, T., Suphakawanich, S. and Thithapandha, A. : Comparative inhibitory effects of mefloquine and primaquine on hepatic drug-metabolizing enzymes. *Biochem. Pharmacol.* 39: 212-216, 1990.
33. Thithapandha, A. : A pharmacogenetic study of trimethylaminuria in orientals. *Pharmacogenetics* 7: 497-501, 1997.

BOOKS

1. กำพล ศรีวัฒนกุล และ อำนวย ธิฐาพันธ์, การเลือกใช้ยาใหม่ จัดพิมพ์โดย ศูนย์บริการหนังสือข่าวสารทางการแพทย์และสาธารณสุข วรุฒิ การพิมพ์ หลักสี่ บางเขน กรุงเทพฯ 2525.
2. A. Thithapandha, Drug Disposition : Concepts & Applications, Faculty of Science Press, Bangkok, 1983.
3. A. Thithapandha and S. Kaojarern, Clinical Pharmacokinetics : Bedside Applications, Faculty of Science Press, Bangkok, 1996
4. อำนวย ธิฐาพันธ์ : เกณฑ์มาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารเคมีกำจัดแมลง (กลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต และคาร์บาเมท) โรงพิมพ์ พิมพ์ดี ภาษีเจริญ กรุงเทพฯ 2540.
5. อำนวย ธิฐาพันธ์ : เภสัชจลนศาสตร์ของแอฟเฟอีน ในหนังสือ แอฟเฟอีน : Facts & Issues ชัยชาญ แสงดี และ อุดม จันทารักษ์ศรี (บรรณาธิการ) chap. 2, pp. 23-31 จัดพิมพ์โดยสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย 2541.

PL2. FISH - ODOUR SYNDROME : SOUTHEAST ASIA EXPERIENCE

Amnuay Thithapandha

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

ABSTRACT

A study of the metabolism of trimethylamine was carried out in 103 healthy Thai volunteers (70 men and 33 women) and it was found that under normal dietary conditions 84-100% of trimethylamine was excreted in the urine in its N-oxide form. Five propositi living in different parts of the country were identified as having deficiency in the N-oxidation of this tertiaryamine, because they excreted only 8-35% of this chemical as trimethylamine N-oxide. This metabolic defect was also confirmed by the results of an oral trimethylamine (600 mg) challenge experiment in which all five propositi were found to excrete an even smaller percentage of trimethylamine as trimethylamine N-oxide in their urine. The results of a study of the families of the two proband individuals, as well as those members of their preceding generations under normal dietary conditions, are consistent with the view that the disorder or metabolic defect is inherited in a Mendelian fashion as an autosomal recessive trait, similar to that reported for white Caucasian subjects.

PL3. CANCER GENE THERAPY

Adisak Wongkajornsilp

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, THAILAND

ABSTRACT

The current cancer treatments consist of surgery, radiation, and chemotherapy. These standard treatments are effective in curing or suppressing the progression of some types of cancers especially in early stages. However, many types of cancers resist even the combination of these standard treatments. Novel models of cancer treatment are therefore required for the eradication of these resistant cancers. Gene therapy constitutes one of the recent promising models for the control of cancer, single gene inherited disorders, as well as severe infection (i.e., AIDS). Gene therapy involves the insertion of recombinant DNA(s) into the cells of a patient either *in vivo* or *ex vivo* to correct a genetic material or to provide a new function to the cell. More than a half of the approved gene therapy protocols in the US aim at the treatment of cancer. The vectors used for gene therapy have ranged from adenovirus, retrovirus, herpes virus, parainfluenza virus to more recent non-viral vectors. The strategies employed in cancer gene therapy consist of (1) enhancing anti-tumor immunity through the expression of cytokines, immune costimulators and strong tumor associated antigens; (2) the expression of tumor-suppressor genes; (3) the suppression of immunosuppressor and oncogene expression; and (4) the expression of a suicidal gene to enhance the susceptibility to prodrug. Cytokine gene therapy has an advantage over direct cytokine injection since the transduced cytokine genes will express constitutively and locally. The expressed cytokines will be continuously produced and have limited volume of distribution that closely simulates their physiological characteristics. Therefore, the need for frequent re-injections is obviated and the redundant toxicity to other vasculature-riched organs is negligible. Gene therapy is still in an infancy state. The study for the improvement of vectors for gene therapy as well as the study for logical approaches to ineffective protocols is currently at the forefront of biomedical research. The proposals for developing vectors, animal experiments, and clinical trials have been submitted in Thailand.

SY1. SYMPOSIUM ON NITRIC OXIDE

Udom Chantrarak Sri

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

ABSTRACT

A component of smog, NITRIC OXIDE is becoming familiar for the role it plays in the human body as a regulator of the flow of blood through veins and arteries. And the molecule is a major factor in an enormous range of physiological functions, including penile erections (by dilating blood vessels; Viagra[®] works partly by exploiting nitric oxide) and in causing sudden spikes in blood pressure (known as "preeclampsia") in some pregnant women.

White blood cells in the body use nitric oxide to kill infectious agents such as bacteria, fungi and parasites; they even use the molecule to defend against cancerous tumors, in nearly all of these cases, the exact chemical structure of the enzyme making nitric oxide would provide a blueprint for researchers to design drugs or other treatments that will effectively treat these disorders with a minimum of side effects.

Nitric oxide synthase, the enzyme that makes nitric oxide exists in three distinct chemical forms. One form helps the body fight off infections by aiding with an inflammation response; another assists nerve cell transmission within the brain, and the third regulates blood pressure.

Disease or accidents can disrupt the enzyme's "fine tuning," making it produce too much nitric oxide. This disruption can cause high blood pressure (or sometimes dangerously low pressure), shock, or other circulatory problems.

Determining the structure of this enzyme may be an important step in researching how nitric oxide works in the body. From this point, we could find out how to manipulate the enzyme's ability to change blood pressure.

In the future, drugs may be developed that can control blood pressure by controlling the enzyme's ability to make nitric oxide. Similarly, new drugs combating the wide range of diseases in which nitric oxide play a role can be developed once the three enzyme structures are known. Researchers have been frustrated by past drug development efforts because of severe side effects of nitric oxide-inhibiting drugs. Each of the enzyme's three forms have a very specific role. Drugs that control the enzyme hit all three at once, causing severe side effects. It is anticipated that by isolating one structure at a time, the researchers can then design drugs that work exclusively on one enzymatic form by exploiting their unique structures.

The researchers are now working on finding the forms of all three enzymes, which has the potential to create new techniques of combating disorders from impotence to shock to bacterial infections. This is a promising new research area in the fight against hypertension and heart disease, and could result in a new group of pharmaceuticals to treat this problem in a more effective way.

Research on nitric oxide is gaining momentum due to the molecules' role in the development of new drugs or therapeutic strategies for the treatment of numerous diseases including: hypertension, stroke, diabetes, dementia, arthritis, traumatic brain injury, adult respiratory distress syndrome, pulmonary hypertension, re-oxygenation re-perfusion injury during surgery, cancer, multiple sclerosis, and other diseases involving impairment of host defense.

The importance of nitric oxide in biomedicine was also emphasized by the recent awarding of the Nobel Prize for Physiology and Medicine (Robert F. Furchgott, Ferid Murad, and Louis J Ignarro) for the discovery of NO as a signal molecule in the cardiovascular system. The "Nitric Oxide Society" was found in 1996, and its official journal 'Nitric Oxide: Biology & Chemistry' was published as Part B of the well known Academic Press Journal Archives of Biochemistry and Biophysics in 1998.

Incidentally, last Thursday (March 18) Ferid Murad, a 1998 Nobel Laureate just gave a state-of-the-art lecture to the 1999 Annual Meeting of ASCPT in San Antonio, USA on "VARIOUS ROLES AND MECHANISMS FOR NITRIC OXIDE PRODUCTION AND POSSIBLE THERAPEUTIC IMPLICATIONS THEREIN"

It's timely, however, that this mini-symposium on NO is organized by the Pharthert. I'm confident that we'll learn a lot today on the 'Pharmacology of Nitric Oxide' from the 2 speakers, a husband-wife team, who have been keeping very closed watch on the literature on NO. This may speak for their very lively appearance!

Ladies and Gentlemen, Drs Surachai & Supeenun Unchern who will entertain us on the Pharmacology of Nitric Oxide in Cardiovascular and Nervous system

SY 2. ROLES OF NITRIC OXIDE IN HEALTH AND DISEASE: CVS AND CNS ASPECT

Surachai Unchern* and Supeenun Unchern**

* *Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University,
Bangkok 10330, Thailand*

** *Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok*

INTRODUCTION

The nomination of nitric oxide (NO) as *Science's* "Molecule of the Year 1992" was a milestone for a seemingly common and unstable gas known as a component of cigarette smoke and an atmospheric pollutant. It was then justified by the discovery of myriad effects of NO as a chemical messenger in the cardiovascular system (CVS), immune system, peripheral nervous system (PNS) and central nervous system (CNS). Undoubtedly, NO has a wide-ranging role in health and disease. While many of its effects are well known, there remains much more to explore and to learn about the interactions of this fascinating molecule in physiological and pathophysiological processes.

This article emphasizes potential roles of NO in the CVS and CNS and serves as a guide to the world of booming research with NO and its synthesizing enzyme, NO synthase (NOS). In this respect, most of the content is a simplified and informal overview of NO's roles in health and disease.

Nitric oxide is a soluble gas continuously synthesized by the endothelium. This substance has a wide range of biological properties that maintain vascular homeostasis, including modulation of vascular dilator tone, regulation of local cell growth, and protection of the vessel from injurious consequences of platelets and cells circulating in blood. A growing list of conditions, including those commonly associated as risk factors for atherosclerosis such as hypertension and hypercholesterolemia, are associated with diminished release of nitric oxide into the arterial wall either because of impaired synthesis or excessive oxidative degradation. Diminished nitric oxide bioactivity may cause constriction of coronary arteries during exercise or during mental stress and contribute to provocation of myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. Additionally, diminished nitric oxide bioactivity may facilitate vascular inflammation that could lead to oxidation of lipoproteins and foam cell formation, the precursor of the atherosclerotic plaque. Numerous therapies have been investigated to assess the possibility of reversing endothelial dysfunction by enhancing the release of nitric oxide from the endothelium, either through stimulation of nitric oxide synthesis or protection of nitric oxide from oxidative inactivation and conversion to toxic molecules such as peroxynitrite.

Eventually, the discovery of NO as a uniquely diffusible and reactive molecular messenger in the vascular system motivated searches for NO biosynthesis throughout the body. NO was then found in abundance in the immune, central and peripheral nervous systems. Indeed, NOS, the enzyme that produces NO from L-arginine, occurs at higher levels in brain than in any other tissue. Intensive studies over the past 10 years have determined that NO mediates diverse physiological functions associated with neurons and

other excitable cells. In the peripheral nervous system, NO acts much like a classical neurotransmitter in regulating gastrointestinal motility, regional blood flow, and neuroendocrine function. In the brain, NO acts as a neuromodulator to control behavioral activity, influence memory formation, and intensify responses to painful stimuli. Furthermore, NO biosynthesis in excitable tissues is not restricted to neurons. Recent studies have identified skeletal muscle as a major source for NO in the body where NO regulates both metabolism and muscle contractility.

NO biosynthesis in excitable tissues is regulated by increases in intracellular calcium, which activate NOS through the enzyme's dependence upon calmodulin. Although small amounts of NO synthesized during neural and skeletal muscle activity mediate physiological functions, excess NO production can mediate tissue injury. For example, large amounts of NO produced during periods of cerebral ischemia mediate neuronal injury in various forms of stroke. Similar NO-mediated damage may account for neurodegeneration in other conditions as well, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's disease. NO signaling is also perturbed in various muscle diseases, particularly in Duchenne muscular dystrophy, and these derangements may contribute to the disease processes. Therefore, pharmacological regulation of NO synthesis offers an important strategy for treatment of neurodegenerative and muscle diseases.

CHEMICAL CONSIDERATION OF NO

The signal molecule NO is synthesized on demand by constitutively expressed NOS (cNOS), namely, endothelial NOS (eNOS) and neuronal NOS (nNOS), for short periods of time (seconds to minutes). The killer molecule NO is synthesized by an inducible NOS (iNOS) that, once expressed, produces NO for long periods of time (hours to days). According to calculations, the major differences between cNOS and iNOS activities do not reside in the concentrations of NO generated per enzyme, but rather in the duration of NO produced. In addition, the iNOS protein content in fully activated cells may be higher than the cNOS content. Thus, cytotoxicity usually correlates with the product of iNOS and not with the product of the two cNOS (with possible exceptions in brain injury). Thus, regulated pulses versus constant unregulated NO synthesis differentiates between the messenger and the killer properties of NO.

Although being a radical, NO has quite a long life in biological environments, depending on its own as well as concentrations of oxygen and/or other components of the solvent. In addition, reaction with glutathione, or proteins containing reduced cysteine moieties, yields S-nitrosothiols, which are more or less unstable (half-lives: minutes to hours) and decompose, again yielding NO. These can thus be regarded as NO-storage compounds. It is, therefore, impossible to determine exactly the life span of NO in biological systems.

Concerning the cytotoxic effects of NO, one must ask if the effect is really due to nitrogen monoxide. Concerning the physiological signaling function of NO, we can be certain that we deal with NO as the target molecule. The soluble guanylate cyclase (sGC) is activated by NO with an apparent K_M in the nanomolar range and not by other related compounds. Concerning the toxic effects of NO, the picture is less clear, especially under the aerobic conditions of cellular life. In addition, activated cells like macrophages, neutrophils, or endothelial cells secrete reactive oxygen intermediates, like H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$, $OH^{\cdot}$, and singlet oxygen (1O_2), thereby complicating the local environmental situation. Reaction of NO with H_2O_2 yields 1O_2 and a cooperative toxic action of NO and H_2O_2 has been

demonstrated. $O_2^{\cdot -}$ and NO may react to form the peroxynitrite anion ($ONOO^-$), a strong oxidant with a half-life of less than a second. However, macrophage generation kinetics of $O_2^{\cdot -}$ is different from kinetics of NO generation and the amount of $ONOO^-$ generated extracellularly by activated macrophages and endothelial cells *in vitro* appears to be very small. In addition, NO seems to inhibit $O_2^{\cdot -}$ production by activated neutrophils by either decreasing NADPH activity or assembly. The NO oxidation or reduction products, NO^+ and NO^- , respectively, probably do not play a significant role in biological systems, as NO cannot be oxidized to NO^+ *in vivo*. Additionally, both NO^+ and NO^- are highly reactive and would disappear rapidly if formed. In contrast, reaction pathways of NO with molecular dioxygen yielding nitrogen dioxide (NO_2), the peroxynitrite radical ($ONOO^{\cdot}$), dinitrogen trioxide (N_2O_3), and/or other compounds are likely to occur *in vivo*. In conclusion, NO secreted by activated cells appears to be a complex "cocktail" of substances. Nevertheless, synthesis of true NO is the necessary first step for creating these compounds.

NO may react with proteins and nucleic acids. In addition to binding to heme groups, e.g., of guanylate cyclase, hemoglobin, and cytochrome c oxidase, NO theoretically may react with nucleophilic centers like sulfur, nitrogen, oxygen, and aromatic carbons. The prime target for covalent binding of NO to functional groups in proteins under physiological conditions in the presence of oxygen is the SH group. Tryptophan is the only noncysteine residue that undergoes nitrosation by NO. However, this reaction is about 10-fold slower than S-nitrosylation and thus cannot compete favorably with cysteine in a spontaneous nitrosation reaction. Deamination reactions of protein amino groups by NO have been proposed, but not shown. N-nitrosation of secondary NH_2 groups, e.g., of lysin moieties, and subsequent deamination reactions could not be observed under physiological conditions, even when high NO concentrations were used. Nitration of tyrosine residues by NO has been proposed also, but could not be confirmed. NO has been shown to N-nitrosylate primary arylamines of nucleotides and subsequent hydrolysis yields deaminated nucleotides. However, the selectivity ratio is at least 10^6 times greater for sulfhydryl-containing peptides than for exocyclic amines of DNA bases.

MOLECULAR TARGETS OF NO

Prior to discussing potential targets of NO within cells, an unsolved mystery must be discussed. While active cNOS is a membrane-bound protein, active iNOS is located in the cytosol. How does the iNOS product NO escape from the cytosol of the donor cell without reacting with the many intracellular targets and without causing damage to the effector cell itself? To prevent unintentional reactions, either special intracellular transport routes for NO, e.g., in acidic compartments, or, alternatively, harmless NO-transport molecules must exist. Several intracellular transport forms of NO have been proposed but have not been proven.

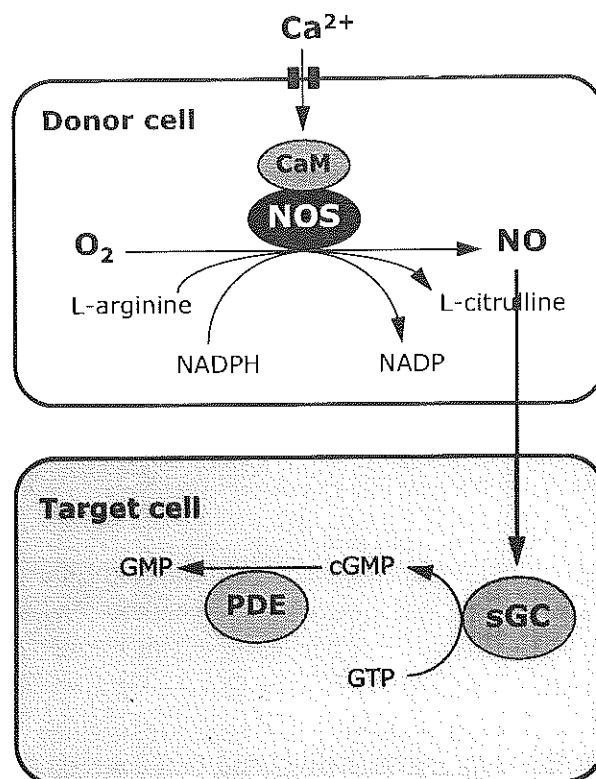


Figure 1. General mechanism of NO–cGMP signal transduction. Biological activity in the NO donor cell leads to the influx of Ca^{2+} , which stimulates via calmodulin (CaM) and the NOS enzyme. NOS catalyses the conversion of arginine to citrulline, which is formed stoichiometrically with NO. This reaction requires nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) as cofactor. In the target cell, NO binds to a heme moiety in soluble guanylate cyclase (sGC), resulting in the stimulation of the enzyme and consequent elevation in cGMP concentration. cGMP is efficiently metabolized by phosphodiesterases (PDE).

After being secreted by the donor cell in a way not yet understood, NO then diffuses to a target cell located nearby and hits its plasma membrane. O_2 and NO closely resemble each other in diffusability and fluid-phase membranes are no diffusion barriers for NO. There are several targets for NO at the surface or within the plasma membrane, e.g., transport and signaling proteins and surface receptors among others. To date, reactions of NO with surface receptors leading to a chemical modification of these receptor proteins have not been reported, with the exception of the neuronal NMDA receptor-channel complex. However, the proposed mechanism, inhibition of the redox modulatory site of this complex via S-nitrosylation, has been recently questioned. Permeability to K^+ , Na^+ , H^+ , and Ca^{2+} is the most important factor controlling the proton motive force and the membrane potential. A number of publications show activation of K^+ channels as well as $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in vascular smooth muscle cells by low concentrations of NO. On the other hand, high NO concentrations inhibit neuronal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, K^+ and Ca^{2+} channels in islet cells, and $\text{H}^+\text{-ATPase}$ in brain synaptic vesicles. In addition, NO has been shown to depolarize the membrane potential of a tumor cell line. In conclusion, NO changes ion currents through the plasma membrane and thus alters the plasma membrane potential.

After diffusion into the target cell, NO can inhibit SH-dependent enzymes via S-nitrosylation. Notably, inhibition of creatine kinase, affecting local ATP regeneration, might contribute to NO-mediated cell injury. A second mechanism of NO-mediated enzyme inhibition has been found with certain heme-containing enzymes, e.g., cytochrome P450 isoenzymes. After formation of a heme-NO adduct, a secondary oxygen-dependent reaction takes place which results in an irreversible nitration of a tyrosine in the active-site pocket. NO also mediates Fe^{2+} release from target cells, destroying Fe-S clusters in enzymes, like the citric acid cycle enzyme aconitase or ferrochelatase, which catalyze the insertion of Fe^{2+} into protoporphyrin. Other intracellular targets for NO are proteins containing zinc fingers, ring fingers, and the LIM motif, respectively. A common feature of these structures is Zn^{2+} complexed, sometimes together with histidine imidazol nitrogens, by cysteine sulfur ligands. This creates tertiary protein structural "finger" domains that specifically bind to DNA or RNA sequences. Many of these proteins are involved in transcription, replication, recombination, or restriction. We could show that NO mediates Zn^{2+} release *in vitro* from the Zn^{2+} storage protein metallothionein and inhibits the DNA-binding activity of the zinc finger transcription factor LAC9. Others found NO-mediated inhibition of protein kinase C, which contains a zinc finger in its regulatory domain, and of the zinc finger DNA repair enzyme Fpg. NO inhibits alcohol dehydrogenase, which contains both a catalytical and a structural zinc finger domain, and this inhibition is correlated with the release of Zn^{2+} . In addition to these *in vitro* studies, we recently found NO-mediated intracellular Zn^{2+} release in live cells. NO has also been shown to inhibit the transcription factor NF- κ B via induction and stabilization of its inhibitor I κ B α and additionally to inhibit the DNA-binding activity of NF- κ B itself. DNA binding of the transcription factor AP-1 is also inhibited by NO.

Taken together, these results strongly suggest that NO can inhibit several, intracellular enzymes and profoundly affects the cellular gene transcription machinery.

ROLES OF NO IN THE CVS

As mentioned previously, different cell types express one or more of the three isoforms of NOS; nNOS, iNOS and eNOS). nNOS is expressed in sympathetic nerve terminals and regulates the release of catecholamines in the heart. eNOS constitutively expressed in endothelial cells inhibits contractile tone and the proliferation of underlying vascular smooth muscle cells, inhibits platelet aggregation and monocyte adhesion, promotes diastolic relaxation, and decreases O_2 consumption in cardiac muscle through produced NO. eNOS is also constitutively expressed in cardiac myocytes from rodent and human species, where it opposes the inotropic action of catecholamines after muscarinic cholinergic and β -adrenergic receptor stimulation. iNOS gene transcription and protein expression are induced in all cell types after exposure to a variety of inflammatory cytokines. Aside from participating in the immune defense against intracellular microorganisms and viruses, the large amounts of NO produced mediate the vasoplegia and myocardial depression characteristic of systemic immune stimulation and promote cell death through apoptosis. In cardiac myocytes, NO may regulate L-type calcium current and contraction through activation of cGMP-dependent protein kinase and cGMP-modulated phosphodiesterases. Other mechanisms independent of cGMP elevations may operate through interaction of NO with heme proteins, non-heme iron, or free thiol residues on target signaling proteins, enzymes, or ion channels. Given the multiplicity of

NOS isoforms expressed in cardiac muscle and of the potential molecular targets for the NO produced, tight molecular regulation of NOS expression and activity at the transcriptional and posttranscriptional level appear to be needed to coordinate the many roles of NO.

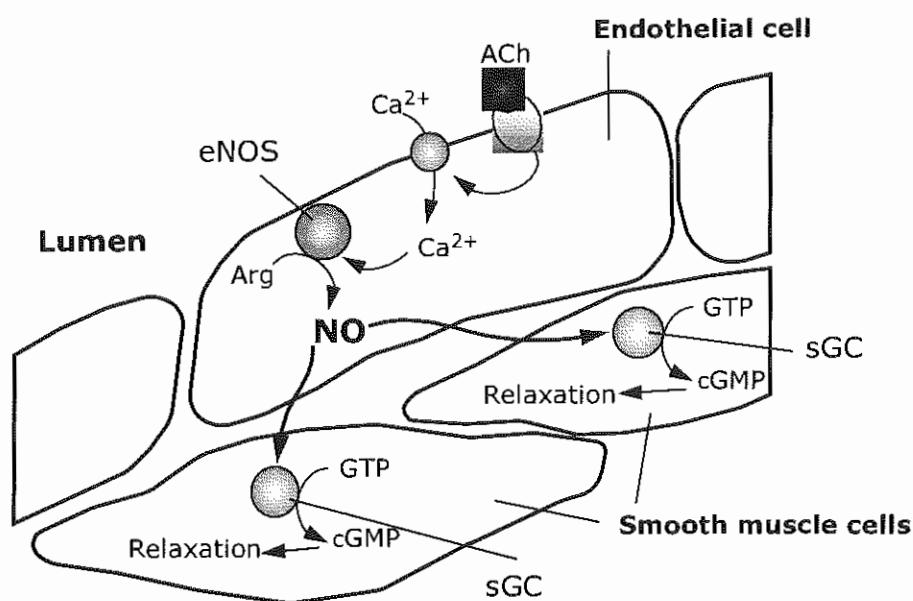


Figure 2. Signal transduction pathway involving NO and cGMP that leads to vasodilation.

Far from being only an anatomic barrier to prevent the extravasation of circulating blood into the vessel wall, the endothelium is a metabolically active organ system that maintains vascular homeostasis by (a) modulating vascular tone, (b) regulating solute transport into cell components of the vessel wall, local cellular growth, and extracellular matrix deposition, (c) protecting the vessel from the potentially injurious consequences of substances and cells circulating in blood, and (d) regulating the hemostatic, inflammatory, and reparative responses to local injury. However, a growing list of conditions, including hypercholesterolemia, systemic hypertension, smoking, diabetes, congestive heart failure, pulmonary hypertension, estrogen deficiency, hyperhomocysteinemia, and the aging process itself, have been associated with impaired functions of the endothelium. As a result, the vessel wall in these conditions may promote inflammation, oxidation of lipoproteins, smooth muscle proliferation, extracellular matrix deposition or lysis, accumulation of lipid-rich material, platelet activation, and thrombus formation. All of these consequences of endothelial dysfunction may contribute to development and clinical expression of atherosclerosis.

REGULATORY ROLE OF NO

In their classical experiment, Furchgott and Zawadzki found that strips of rabbit aorta with intact endothelium relaxed in response to acetylcholine but constricted in response to this same agonist when the endothelium had been rubbed off. The substance responsible for the acetylcholine-stimulated relaxation was initially called endothelium-derived relaxant factor, and subsequently found to include nitric oxide. It is now known that a

variety of agonists (e.g., acetylcholine, histamine, thrombin, serotonin, ADP, bradykinin, norepinephrine, substance P, and isoproterenol) can increase the synthesis and release of nitric oxide from the endothelium, although many of these same agonists (e.g., acetylcholine, serotonin, norepinephrine, and histamine) constrict vascular smooth muscle in the absence of endothelium. Vasoactive substances produced within the endothelium, such as bradykinin, may also stimulate nitric oxide release by autocrine and paracrine effects on endothelial B2 kinin receptors. However, the principal physiologic stimulus for nitric oxide synthesis and release from the endothelium is likely the shear stress of blood flowing over the surface of the vessel by a nonreceptor-dependent mechanism. Nitric oxide, released from the endothelium as a gas or attached to other molecules, stimulates soluble guanylyl cyclase, producing increased concentrations of cyclic GMP. Depending on the direction of nitric oxide release and the site of cyclic GMP activation, differing biological effects can be observed. For example, increased cyclic GMP in vascular smooth muscle cells underlying the endothelium activates GMP-dependent kinases that decrease intracellular calcium, producing relaxation, whereas increased cyclic GMP in platelets by action of nitric oxide released into the blood vessel lumen decreases platelet activation and adhesion to the surface of the endothelium. Nitric oxide also regulates the cellular environment within the vessel wall by inhibiting the activity of growth factors released from cells within the vessel wall and from platelets on the endothelial surface. Nitric oxide has antiinflammatory properties by inhibiting the synthesis and expression of cytokines and cell adhesion molecules that attract inflammatory cells to the endothelial surface and facilitate their entrance into the vessel wall. This effect of nitric oxide may be mediated by inhibition of the activation of an important nuclear transcription factor (nuclear factor κ B) that binds to the promoter regions of genes that code for proinflammatory proteins. NO also governs basal systemic, coronary, and pulmonary vascular tone by increased cGMP in smooth muscle, by inhibition of a potent constrictor peptide, endothelin-1, and by inhibition of the release of norepinephrine from sympathetic nerve terminals.

Thus, NO plays a pivotal role in regulating vessel wall homeostasis. Although the endothelium-dependent processes involve a multitude of metabolic and gene transcriptional pathways, NO either directly or indirectly plays an important role in their regulation.

Table 1. Molecular targets of NO relevant to CVS functions.

Mechanism	Target Molecule	Functional Effect
S-Nitrosation of thiol residues	GADPH (Cys ¹⁴⁹)	Reversible inhibition of active site. Irreversible inactivation through ADP ribosylation.
	NADPH oxidase	Enzyme inhibition.
	Glutathione	Depletion of intracellular stores of reduced forms.
	Tissue plasminogen activator	Activation of vasodilation and antiplatelet properties.
	Hemoglobin	Allosterically controlled exchange of NO to other acceptors.
	Ca ²⁺ -activated K ⁺ channel	Vasodilation.
Binding to non-heme iron	Aconitases	Mitochondrial: inhibition of tricarboxylic acid cycle. Cytosolic (IRE-BP): regulation of iron metabolism.
	Mitochondrial electron transport chain (complexes I, II, and IV)	Inhibition of high-energy phosphate metabolism.
	Ribonucleotide reductase	Inhibition of DNA synthesis.
Interaction with heme proteins	NOS	Inhibition of NO production.
	Cyclooxygenase 2	Activation of prostaglandin and thromboxane formation.
	Guanylyl cyclase	Activation of cGMP formation.
	Myoglobin, hemoglobin	Inactivation of NO.
Tyrosine nitration	Cytoskeletal proteins, contractile myofilaments	Contractile dysfunction?
Oxidation	DNA strand breaks	Activation of poly-ADP ribose synthase, depletion of cell energy stores, and contractile dysfunction.

ROLES OF NO IN THE CNS

Intensive research over recent years has established that NO serves as an endogenous messenger molecule in the nervous system and mediates a variety of unique functions as part of the processing of neural signals. NO is an unconventional transmitter since it is not packaged in synaptic vesicles but, rather, diffuses from its site of production and moves readily through cell membranes. In nerve cells, NO is generated in an activity-dependent process by nNOS, Ca^{2+} -calmodulin-stimulated enzymes. The principal function of NO appears to be as an activator of sGC, one of the cGMP-synthesizing enzymes. The stimulation of sGC is caused by the binding of NO to the iron-containing heme group in the active center of sGC. Despite the fact that NO diffuses in neuropilar compartments, the specificity of cellular communication is preserved by the activity-dependent release of the ligand and discrete distribution of the target receptor. Since NO is a free radical, other, cGMP-independent, signal-transduction pathways are also possible.

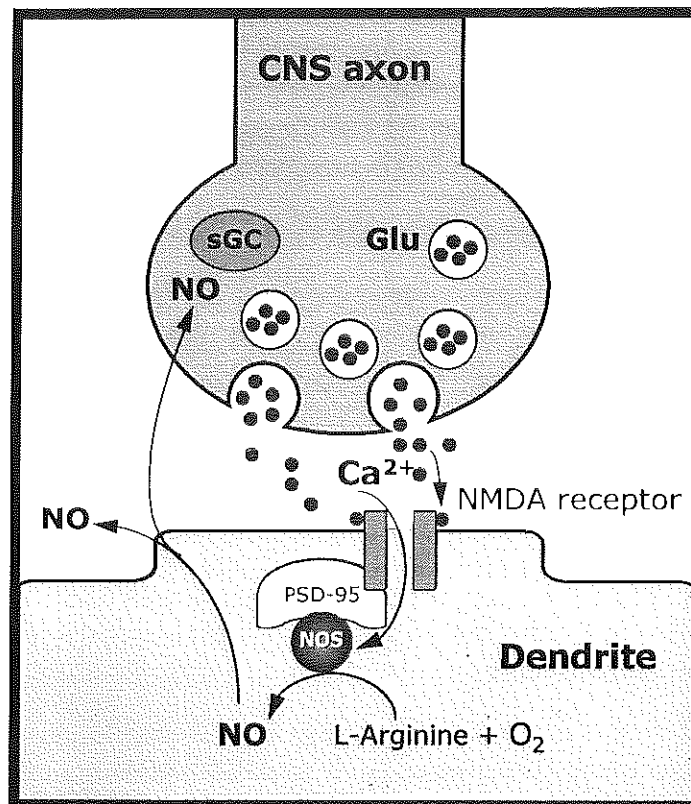


Figure 3. Central synaptic regulation of nNOS. Protein interactions with nNOS target the synthase to discrete sites in excitable cells. These interactions likely account for differential regulation of nNOS by specific calcium influx pathways. Associations with PSD-95 mediates coupling of nNOS to NMDA receptor activity in the CNS.

NO signaling requires rapid and controlled delivery of NO to specific cellular targets. Other neurotransmitters are packed in secretory vesicles that are released at synaptic sites. Signal termination is mediated by enzymes and pumps that eliminate the active transmitter from the synapse. Regulation of NO signaling is complicated by the physical properties of NO, which prevent storage of NO in lipid-lined vesicles or metabolism of NO by hydrolytic enzymes. In addition, excessive production of NO is toxic to neurons

and other cells. Therefore, NO signaling must allow for rapid and localized NO production and immediate termination of biosynthesis. This tight control of NO signaling is largely regulated at the level of NO biosynthesis. Indeed, the NOS proteins are among the most highly regulated of all neuronal enzymes. Acute control of nNOS activity is mediated by allosteric regulation, by posttranslational modification, and by subcellular targeting of the enzyme. nNOS protein levels are also dynamically regulated by changes in gene transcription, and this affords long-lasting changes in tissue NO levels.

nNOS activity is primarily regulated by local increases in intracellular calcium, which stimulates nNOS through interaction with calmodulin. Distinct calcium influx pathways specifically regulate nNOS in various tissues. In the myenteric nervous system where NO functions as a neurotransmitter, NOS activity is primarily regulated by calcium influx through voltage-dependent calcium channels. Intestinal relaxation mediated by NO is suppressed by the N-type calcium channel antagonist, ω -conotoxin. In the brain, NO biosynthesis is predominately regulated by calcium influx at the synapse. Glutamate, the major excitatory neurotransmitter in the brain, is the most effective activator of NO biosynthesis in most brain regions. Calcium influx through the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor potently activates nNOS in brain. NMDA receptors are also known to play a critical role in learning and memory; the intimate relationship of NMDA receptors with nNOS helps to explain the role of NO in memory consolidation.

NO IN LEARNING AND MEMORY FORMATION

In the CNS, NO acts as a diffusible intercellular signaling molecule. A role for NO has also been suggested in the mechanisms of synaptic plasticity, including long-term potentiation (LTP) in the hippocampus, long-term depression (LTD) in the cerebellum, learning and memory formation *in vivo*, and the expression of behavioral sensitization and tolerance to psychostimulants. In LTP and LTD, cellular models of memory, repeated neuronal stimulation yields long-lasting changes in synaptic strength. NOS inhibitors prevent these changes. Studies with NOS inhibitors have been controversial because these arginine analogues often have nonspecific effects. This controversy may now be resolved by studies of NOS knockout mice. Both eNOS and nNOS activities are found in hippocampus. Mice that lack either eNOS or nNOS have essentially normal LTP, whereas mutant mice deficient in both eNOS and nNOS have substantially decreased LTP.

Memory impairment in aged rats may be accompanied, at least in part, by a decrease in NO production in the brain. More recently, a specific nNOS inhibitor, 7-NI impairs spatial reference memory formation in the radial arm maze task while L-NAME, a non-selective NOS inhibitor, inhibits both reference and working memories. Furthermore, it has been demonstrated that an NO precursor, L-Arg, increased the choice accuracy, by reducing reference memory errors, of the radial arm maze task in the late phase of training. These results suggest that NO plays a significant role in spatial memory formation, especially in reference memory.

NEUROPATHOLOGICAL ROLE OF NO

Studies have demonstrated that NO is involved in NMDA receptor-mediated neurotoxicity and convulsions, and in the neuronal death that occurs after focal cerebral ischemia. Under certain circumstances NO synthesis may be excessive and NO may become neurotoxic. Excessive glutamate-receptor stimulation may lead to neuronal death through a mechanism implicating synthesis of both NO and superoxide ($O_2^{\cdot -}$) and hence

peroxynitrite (ONOO^-) formation. In response to lipopolysaccharide and cytokines, glial cells may also be induced to synthesize large amounts of NO, which may be deleterious to the neighbouring neurones and oligodendrocytes. The precise mechanism of NO neurotoxicity is not fully understood. One possibility is that it may involve neuronal energy deficiency. This may occur by ONOO^- interfering with key enzymes of the tricarboxylic acid cycle, the mitochondrial respiratory chain, mitochondrial calcium metabolism, or DNA damage with subsequent activation of the energy-consuming pathway involving poly(ADP-ribose) synthetase. Possible mechanisms whereby ONOO^- impairs the mitochondrial respiratory chain and the relevance for neurotoxicity are discussed. The intracellular content of reduced glutathione also appears important in determining the sensitivity of cells to ONOO^- production. It is concluded that neurotoxicity elicited by excessive NO production may be mediated by mitochondrial dysfunction leading to an energy deficiency state.

NO AND MITOCHONDRIAL FUNCTIONS

NO has been shown to change ion currents through the mitochondrial membrane leading to release of Ca^{2+} into the cytosol. It is long known that activated macrophages inhibit the mitochondrial respiration of target cells. In the mitochondrial membrane, ATP is produced through the coupling and successive reduction of NADH to NAD^+ by oxidizing O_2 to H_2O via a gradient of enzyme redox potentials within the electron transport chain. The enzymes directly involved are complexes I, III, IV, and V (today complex II is known not to be part of this cascade but to supply electrons from the citric acid cycle). Although there are various hemes and Fe-S clusters present (more exactly, hidden) in any of these protein complexes, only the cytochrome c oxidase (complex IV) is inhibited by NO via binding to its heme moiety in a reversible manner. This is analogous to the well-studied inhibitory effects of CO and CN^- , which are isoelectronic to NO.

Complexes I and III are relatively insensitive to NO. However, $\text{O}_2^{\cdot -}$ is a by-product of the mitochondrial respiratory electron transport and its production is enhanced in the presence of electron transport chain inhibitors such as rotenone or antimycin A or CN^- . By analogy, (reversible) inhibition of complex IV by NO may cause a (transient) inhibition of the electron flow yielding increased $\text{O}_2^{\cdot -}$ synthesis by complexes I and III. $\text{O}_2^{\cdot -}$ and NO may then react to the strong oxidant peroxynitrite anion (ONOO^-) which has been shown to irreversibly inhibit complexes I, II, and III but not complex IV. In conclusion, the current hypothesis is that a reversible NO-mediated inhibition of the respiratory chain may result in enhanced intracellular $\text{O}_2^{\cdot -}$ and subsequent ONOO^- production. This may lead to peroxidation of lipids, to destruction of Fe-S clusters within enzymes, and to inhibition of the mitochondrial manganese superoxide dismutase via nitration and may furthermore induce Ca^{2+} efflux from the mitochondria. This altogether causes irreversible damage to the power stations of the cell.

NO AND THE NUCLEUS

The nucleus is a further cellular target for NO. NO has been shown to cause G:C - A:T transitions and to mediate DNA strand breaks, both suggested to be the results of N-nitrosylation of deoxynucleotides, thus yielding deaminated DNA bases. However, indirect induction of DNA strand breaks, e.g., via intracellular oxygen radical and/or peroxynitrite anion generation, via N-nitrosamine formation and subsequent alkylation reactions, via activation or inhibition of enzymes necessary for nuclear homeostasis, or

via other mechanisms, cannot be excluded to date. Indeed, NO has been shown to induce oxidative DNA damage in an activated macrophage cell line and to inhibit enzymes involved in DNA repair. Because DNA damage is a constant hazard in natural environments induced by chemicals, ionizing radiation, or UV light, leading to a variety of biological consequences such as mutation induction, blocking of transcription, and replication, cells have evolved an array of mechanisms for repair. Recent observations suggest that damaged DNA is processed not only by DNA repair enzymes but also by other nuclear factors involved in a variety of cellular functions. Most forms of DNA alterations are recognized by DNA excision repair pathways catalyzing removal of damaged or modified regions. Thus, strand breaks induced by endonucleases at active repair sites serve to signal the presence of DNA damage, which is then repaired by polymerization and ligation. Proliferating cells are especially vulnerable to DNA damage due to the added demands of cellular growth and division. Delaying progression through the cell cycle at so called "cell-cycle checkpoints" provides the time necessary for repair. In addition to cell-cycle arrest, DNA damage can induce apoptosis (programmed cell death) in cells of multicellular organisms, thus eliminating cells in which damage is beyond repair possibilities, thereby preventing propagation of mutations. Initiation of either cell-cycle arrest or apoptosis requires induction of the tumor-suppressor protein p53, the main biological function of which is to be a "guardian of the genome". Another important protein involved in DNA repair is the poly(ADP-ribose)polymerase (PARP). The PARP is a constitutively expressed nuclear protein (approximately 10^6 copies/nucleus) which is regarded as a molecular nick sensor and has a functional role during rejoining of DNA strand breaks. Following its binding to DNA breaks, PARP automodifies itself by adding several branched polymer chains of up to 200 ADP-ribose residues each resulting in PARP inhibition and causing its dissociation from the DNA strand breaks. The poly(ADP-ribose)polymers synthesized in response to DNA damage are then degraded within 1-2 min by specific glycohydrolases. The physiological role of the PARP is not exactly known to date. It either protects DNA strand breaks during early stages of recombination and repair or it may transiently block DNA replication, thus inducing a cell-cycle arrest and providing time or space for assembly of the DNA repair complex. It may also simply constitute an emergency signal. Whatsoever the exact roles of p53 and PARP are, induction of p53 protein expression and activation of PARP serve as an indirect indicator for DNA damage. NO treatment has been shown to induce p53 expression and to activate PARP in neurons and in islet cells. While p53 expression per se is not detrimental for cells, activation and subsequent poly(ADP-ribosylation) of PARP lead to a severe cellular depletion of ATP and NAD^+ . Consequently, PARP inhibitors have been shown to partially protect islet cells and neurons from NO-mediated cell death and to inhibit NO-mediated cellular NAD^+ depletion in islet cells. In addition, NO treatment of islet cells isolated from mice with a disrupted PARP gene did not result in NAD^+ depletion and, hence, these cells exhibited an increased resistance toward NO.

In conclusion, NO mediates DNA damage, thereby causing depletion of cellular ATP and NAD^+ levels which may contribute to cell lysis.

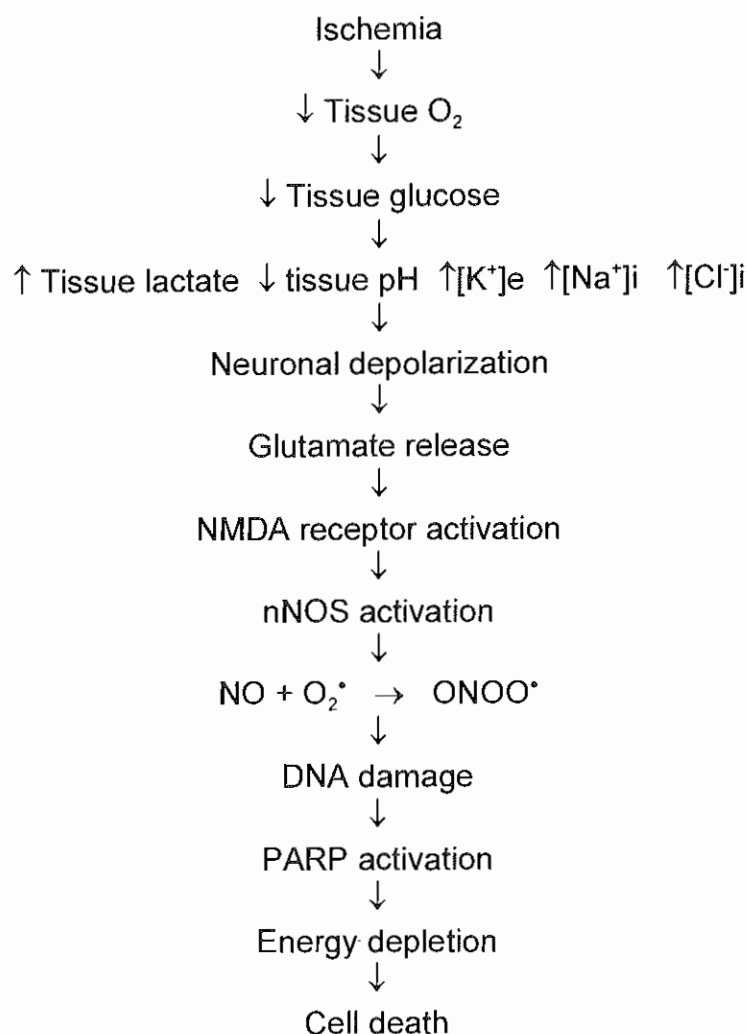


Figure 4. A model for the role of PARP in neurotoxicity due to ischemia. Following ischemia, compromised neuronal metabolism leads to a more positive resting potential and subsequent depolarization and neurotransmitter release. Excessive neurotransmitter release leads to increased production of NO which combines with superoxide to form peroxynitrite. Peroxynitrite may lead to DNA strand breaks and subsequent activation of PARP. Massive activation of PARP depletes NAD and consequently ATP.

NO IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Although NO clearly participates in neuronal injury after vascular stroke and cerebral ischemia, the role of NO in human neurodegenerative disease is not as easily understood. The slow progression of these diseases, occurring over 50 years or more, complicates experimental approaches to modeling their pathophysiological mechanism. However, histopathological evidence suggests that certain neurodegenerative diseases may also be mediated by NO and glutamate toxicities. For example, NADPH-diaphorase positive neurons in the corpus striatum, which are the NOS neurons, are selectively spared in Huntington's disease. This selective pathology can be replicated in striatal culture models and *in vivo* after lesions with NMDA but not other classes of glutamate agonists. The

spared NADPH diaphorase neurons are uniquely endowed with high levels of superoxide dismutase (SOD), which may protect the cells from peroxynitrite-mediated NO neurotoxicity. Indeed, 3-nitrotyrosine, the footprint of peroxynitrite, is detected in striatal neurons in animals models of Huntington's disease.

Although stigmata of NO toxicity only correlate with Huntington's disease pathology, a more causal role for NO and peroxynitrite toxicity has been established in some forms of Parkinson's disease. MPTP, which contaminated batches of illicit drugs in the 1970s, produces Parkinsonian-like symptoms in humans. MPTP causes pathology by targeting the destruction of nigrostriatal dopaminergic neurons, the same cells that are selectively lost in idiopathic Parkinson's disease. Treatment of experimental animals, including mice and primates, with MPTP replicates this selective toxicity and results in accumulation of 3-nitrotyrosine in the nigrostriatal pathway. Inhibition of NOS prevents both the neurotoxicity of MPTP and the associated formation of 3-nitrotyrosine. Definitive evidence that NO and peroxynitrite mediate toxicity in the MPTP model of Parkinson's disease again derives from studies of transgenic mice. Both nNOS knockout mice and mice that overexpress Cu/Zn SOD are resistant to MPTP toxicity.

Although nNOS inhibitors can prevent acute toxicity associated with MPTP, it remains less clear whether long-term treatment would be therapeutic for slowly developing neurodegenerative disorders. Chronic animal models for these diseases will first need to be established, and then the role of NO can be evaluated rigorously. The recent identification of a Parkinson's disease gene, and the development of transgenic animal model for Huntington's disease, suggests it will not be long until we NO (know).

BIBLIOGRAPHY

- Adamson, D.C., B. Wildemann, M. Sasaki, J.D. Glass, J.C. McArthur, V.I. Christov, T.M. Dawson, and Dawson, V.L. (1996) Immunologic NO synthase: elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp41. *Science*. 274: 1917-1921.
- Almeida, A., Heales, S.J.R., Bolaños, J.P., and Medina, J.M. (1998) Glutamate neurotoxicity is associated with nitric oxide-mediated mitochondrial dysfunction and glutathione depletion. *Brain Res.*, 790:209-216.
- Balligand, J.L., Kobzik, L., Han, X., Kaye, D.M., Belhassen, L., O'Hara, D.S., Kelly, R.A., Smith, T.W. and Michel T. (1995) Nitric oxide-dependent parasympathetic signaling is due to activation of constitutive endothelial (type III) nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 270:14582-14586.
- Balligand, J.L. and Smith, T.W. (1997) Molecular regulation of NO synthase in the heart. In: Shah AM, Lewis MS, eds. *Endothelial Modulation of Cardiac Contraction*. London, England: Harwood Academic Publishers; pp. 53-70.
- Bannerman, D.M., Chapman, P.F., Kelly, P.A.T., Butcher, S.P. and Morris, R.G.M. (1994) Inhibition of nitric oxide synthase does not impair spatial learning. *J. Neurosci*. 14:7404-7414.
- Bannerman, D.M., Chapman, P.F., Kelly, P.A.T., Butcher, S.P. and Morris, R.G.M. (1994) Inhibition of nitric oxide synthase does not prevent the induction of long-term potentiation in vivo. *J. Neurosci*. 14:7415-7425.
- Beal, M.F., Hyman, B.T. and Koroshetz, W. (1993) Do defects in mitochondrial energy metabolism underlie the pathology of neurodegenerative diseases?. *Trends Neurosci*. 16:125-131.
- Beckman, J.S., and Koppenol, W.H. (1996) Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am. J. Physiol*. 271: C1424-C1437.
- Beckman, J.S., Beckman, T.W., Chen, J., Marshall, P.A. and Freeman, B.A. (1990) Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87:1620-1624.

- Beckman, J.S. and Crow, J.P., (1993) Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. *Biochem. Soc. Trans.* 21:330-334.
- Bo, L., T.M. Dawson, S. Wesselingh, S. Mork, S. Choi, P.A. Kong, D. Hanley, and Trapp, B.D. (1994) Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brains. *Ann. Neurol.* 36: 778-786.
- Boje, K.M. and Arora, P.K. (1992) Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death. *Brain Res.*, 1992, 587:250-256.
- Bolaos, J.P., Almeida, A., Stewart, V., Peuchen, S., Land, J.M., Clark, J.B. and Heales, S.J.R. (1997) Nitric oxide-mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implications for neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 68:2227-2240.
- Bolaos, J.P., Heales, S.J.R., Land, J.M. and Clark, J.B. (1995) Effect of peroxynitrite on the mitochondrial respiratory chain: differential susceptibility of neurones and astrocytes in primary cultures. *J. Neurochem.* 64:1965-1972.
- Bolaos, J.P., Heales, S.J.R., Peuchen, S., Barker, J.E., Land, J.M. and Clark, J.B. (1996) Nitric oxide-mediated mitochondrial damage: a potential neuroprotective role for glutathione. *Free Rad. Biol. Med.* 21:995-1001.
- Bolaos, J.P., Peuchen, S., Heales, S.J.R., Land, J.M. and Clark, J.B., (1994) Nitric oxide-mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultured astrocytes. *J. Neurochem.* 63:910-916.
- Bredt, D.S. and Snyder, S.H. (1994) Nitric oxide, a physiological messenger molecule. *Annu Rev Biochem.* 63:175-195.
- Bredt, D.S., and Snyder, S.H. (1990) Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 87: 682-685.
- Bredt, D.S., P.M. Hwang, C.E. Glatt, C. Lowenstein, R.R. Reed, and Snyder, S.H. (1991) Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature.* 351: 714-718.
- Bredt, D.S. and Snyder, S.H., (1992) Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8:3-11.
- Bshme, G.A., Bon, C., Lemaire, M., Reibaud, M., Piot, O., Stutzmann, J.M., Doble, A. and Blanchard, J.C. (1993) Altered synaptic plasticity and memory formation in nitric oxide synthase inhibitor-treated rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:9191-9194.
- Burnett, A.L., R.J. Nelson, D.C. Calvin, J.X. Liu, G.E. Demas, S.L. Klein, L.J. Kriegsfeld, V.L. Dawson, T.M. Dawson, and Snyder, S.H. (1996) Nitric oxide-dependent penile erection in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Mol. Med.* 2: 288-296.
- Burnett, A.L., S.L. Tillman, T.S. Chang, J.I. Epstein, C.J. Lowenstein, D.S. Bredt, S.H. Snyder, and Walsh, P.C. (1993) Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the autonomic innervation of the human penis. *J. Urol.* 150: 73-76.
- Carrier, S., P. Nagaraju, D.M. Morgan, K. Baba, L. Nunes, and Lue, T.F. (1997) Age decreases nitric oxide synthase-containing nerve fibers in the rat penis. *J. Urol.* 157: 1088-1092.
- Castro, L., Rodrinodotacuteguez, M. and Radi, R. (1994) Aconitase is readily inactivated by peroxynitrite, but not by its precursor, nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 269:29409-29415.
- Choi, D.W. (1988) Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1:623-634.
- Connop, B.P., Rolfe, N.G., Boegman, R.J., Jhamandas, K. and Beninger, R.J. (1994) Potentiation of NMDA-mediated toxicity on nigrostriatal neurons by a low dose of 7-nitro indazole. *Neuropharmacology* 33:1439-1445.
- Crosby, G., Marota, J.J. and Huang, P.L. (1995) Intact nociception-induced neuroplasticity in transgenic mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience.* 69: 1013-1017.
- Daniel, E.E., C. Haugh, Z. Woskowska, S. Cipris, J. Jury, and Fox-Threlkeld, J.E. (1994) Role of nitric oxide-related inhibition in intestinal function: relation to vasoactive intestinal polypeptide. *Am. J. Physiol.* 266: G31-G39.

- Davies, S.W., M. Turmaine, B.A. Cozens, M. DiFiglia, A.H. Sharp, C.A. Ross, E. Scherzinger, E.E. Wanker, L. Mangiarini, and Bates, G.P. (1997) Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell*. 90: 537-548.
- Dawson, D.A., Graham, D.I., McCulloch, J. and MacRae, I.M. (1994) Anti-ischaemic efficacy of a nitric oxide synthase inhibitor and a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in models of transient and permanent focal cerebral ischaemia. *Br. J. Pharmacol.* 113:247-253.
- Dawson, V.L. and Dawson, T.M. (1996) Nitric oxide neurotoxicity. *J. Chem. Neuroanat.* 10:179-190.
- Dawson, V.L., Dawson, T.M., London, E.D., Bredt, D.S. and Snyder, S.H. (1991) Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical culture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:6368-6371.
- Dawson, V.L., Kizushi, V.M., Huang, P.L., Snyder, S.H. and Dawson, T.M. (1996) Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J. Neurosci.* 16:2479-2487.
- Drapier, J.-C., Hirling, H., Wietzerbin, J., Kaldy, P. and Kuhn, L.C. (1994) Biosynthesis of nitric oxide activates ion regulatory factor in macrophages. *EMBO J.* 12:3643-3649.
- Eliasson, M.J.L., Sampei, K., Mandir, A.S., Hurn, P.D., Traystman, R.J., Pieper, A., Bao, J., Wang, Z.-Q., Dawson, T.M., Snyder, S.H. and Dawson, V.L. (1997) Poly(ADP-ribose) polymerase gene disruption renders mice resistant to cerebral ischemia. *Nature Med.* 3:1089-1095.
- Faraci, F.M. and Brian, J.E. Jr. (1994) Progress review: nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 25:692-703.
- Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V. (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373-376.
- Galpern, W.R., R.T. Matthews, M.F. Beal, and Isacson, O. (1996) NGF attenuates 3-nitrotyrosine formation in a 3-NP model of Huntington's disease. *Neuroreport*. 7: 2639-2642.
- Garthwaite, J. (1991) Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci.* 14:60-67.
- Garthwaite, J., Charles, S.L. and Chess-Williams, R. (1988) Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336:385-388.
- Garthwaite, J., Garthwaite, G., Palmer, R.M.J. and Moncada, S. (1989) NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur. J. Pharmacol.* 172:413-416.
- Garthwaite, J., S.L. Charles, and Chess-Williams, R. (1988) Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*. 336: 385-388.
- Greenberg, R.S., Helfaer, M.A., Kirsch, J.R. and Traystman, R.J. (1995) Effect of nitric oxide synthase inhibition on postischemic cerebral hyperemia. *Am. J. Physiol.* 269:H341-H347.
- Gribkoff, V.K. and Lum-Ragan, J.T. (1992) Evidence for nitric oxide synthase inhibitor-sensitive and insensitive hippocampal synaptic potentiation. *J. Neurophysiol.* 68:639-642.
- Griffith, O.W. and Stuehr, D.J. (1995) Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol.* 57:707-736.
- Gross, P.M., Weaver, D.F., Bowers, R.J., Nag, S., Ho, L.T., Pang, J.J. and Espinosa, F.J. (1994) Neurotoxicity in conscious rats following intraventricular SNAP, a nitric oxide donor. *Neuropharmacology* 33:915-927.
- Haley, J.E., Malen, P.L. and Chapman, P.F. (1993) Nitric oxide synthase inhibitors block long-term potentiation induced by weak but not strong tetanic stimulation at physiological brain temperatures in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* 160:85-88.
- Han, X., Kobzik, L., Balligand, J.L., Kelly, R.A. and Smith, T.W. (1996) Nitric oxide synthase (NOS3)-mediated cholinergic modulation of Ca^{2+} current in adult rabbit atrioventricular nodal cells. *Circ Res.* 78:998-1008.

- Hantraye, P., E. Brouillet, R. Ferrante, S. Palfi, R. Dolan, R.T. Matthews, and Beal, M.F. (1996) Inhibition of neuronal nitric oxide synthase prevents MPTP-induced parkinsonism in baboons. *Nat. Med.* 2: 1017-1021.
- Hausladen, A. and Fridovich, I. (1994) Superoxide and peroxynitrite inactivate aconitases, but nitric oxide does not. *J. Biol. Chem.* 269:29405-29408.
- Hawkins, R.D. (1996) NO honey, I don't remember. *Neuron*. 16: 465-467.
- Huang, Z., Huang, P.L., Panahian, N., Dalkara, T., Fishman, M.C. and Moskowitz, M.A. (1994) Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science* 265:1883-1885.
- Huang, Z., P.L. Huang, J. Ma, W. Meng, C. Ayata, M.C. Fishman, and Moskowitz, M.A. (1996) Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16: 981-987.
- Huang, Z., P.L. Huang, N. Panahian, T. Dalkara, M.C. Fishman, and Moskowitz, M.A. (1994) Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science*. 265: 1883-1885.
- Iadecola, C. (1997) Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci.* 20: 132-139.
- Iadecola, C., Zhang, F. and Xu, X. (1993) Role of nitric oxide synthase-containing vascular nerves in cerebrovasodilation elicited from cerebellum. *Am. J. Physiol.* 264: R738-R746.
- Iadecola, C., Pelligrino, D.A., Moskowitz, M.A. and Lassen, N.A. (1994) State of the art review: nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 14:175-192.
- Ignarro, L.J. (1990) Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 30:535-560.
- Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E. and Chaudhuri, G. (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:9265-9269.
- Ignarro, L.J., Lippton, H., Edwards, J.C., Baricos, W.H., Hyman, A.L., Kadowitz, P.J. and Gruetter, C.A. (1981) Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218:739-749.
- Inagaki, S., Suzuki, K., Taniguchi, N. and Takagi, H. (1991) Localization of Mn-superoxide dismutase (Mn-SOD) in cholinergic and somatostatin-containing neurons in the rat neostriatum. *Brain Res.* 549: 174-177.
- Irikura, K., Huang, P.L., Ma, J., Lee, W.S., Dalkara, T., Fishman, M.C., Dawson, T.M., Snyder, S.H. and Moskowitz, M.A. (1995) Cerebrovascular alterations in mice lacking neuronal nitric oxide synthase gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92: 6823-6827.
- Izumi, Y., Benz, A.M., Clifford, D.B. and Zorumski, C.F. (1996) Nitric oxide inhibitors attenuate ischemic degeneration in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* 210:157-160.
- Jeffrey, S.R. and Snyder, S.H. (1996) PIN: an associated protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase. *Science*. 274:774-777.
- Kendrick, K.M., R. Guevara-Guzman, J. Zorrilla, M.R. Hinton, K.D. Broad, M. Mimmack, and S. Ohkura (1997) Formation of olfactory memories mediated by nitric oxide. *Nature*. 388: 670-674.
- Kinouchi, H., C.J. Epstein, T. Mizui, E. Carlson, S.F. Chen, and P.H. Chan (1991) Attenuation of focal cerebral ischemic injury in transgenic mice overexpressing CuZn superoxide dismutase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 88: 11158-11162.
- Kobzik, L., M.B. Reid, D.S. Bredt, and J.S. Stamler (1994) Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature*. 372: 546-548.
- Kohno, K., Ohta, S., Furuta, S., Kohno, K., Kumon, Y. and Sakaki, S. (1995) Intraventricular administration of nitric oxide synthase inhibitors prevents delayed neuronal death in gerbil hippocampal CA1 neurons. *Neurosci. Lett.* 199:65-68.

- Shibuki, K. and Okada, D. (1991) Endogenous nitric oxide release required for long-term synaptic depression in the cerebellum. *Nature*. 349:326-328.
- Shindo, T., Ikeda, U., Ohkawa, F., Kawahara, Y., Yokoyama, M. and Shimada, K. (1995) Nitric oxide synthesis in cardiac myocytes and fibroblasts by inflammatory cytokines. *Cardiovasc Res*. 29:813-819.
- Simmons, M.L. and Murphy, S. (1992) Induction of nitric oxide synthase in glial cells. *J. Neurochem*. 59:897-905.
- Snyder, S.H., Samie R. Jaffrey, S.R. and Zakhary, R. (1998) Nitric oxide and carbon monoxide: parallel roles as neural messengers. *Brain Res. Rev.* 26:167-175.
- Son, H., Hawkins, R.D., Martin, K., Kiebler, M., Huang, P.L., Fishman, M.C. and Kandel, E.R. (1996) Long-term potentiation is reduced in mice that doubly mutant in endothelial and neuronal nitric oxide synthase. *Cell* 87:1015-1023.
- Stamler, J.S. (1994) Redox signaling: nitrosylation and related target interactions of nitric oxide. *Cell*. 78: 931-936.
- Trifiletti, R.R. (1992) Neuroprotective effects of N^G -nitro-L-arginine in focal stroke in the 7-day old rat. *Eur. J. Pharmacol.* 218:197-198.
- Vernet, D., L. Cai, H. Garban, M.L. Babbitt, F.T. Murray, J. Rajfer and Gonzalez-Cadavid, N.F. (1995) Reduction of penile nitric oxide synthase in diabetic BB/WORdp (type I) and BBZ/WORdp (type II) rats with erectile dysfunction. *Endocrinology*. 136:5709-5717.
- Wallis, R.A., Panizzon, K. and Wasterlain, C.G. (1992) Inhibition of nitric oxide synthase protects against hypoxic neuronal injury. *NeuroReport* 3:645-648.
- Wang, Y.G. and Marsden, P.A. (1995) Nitric oxide synthases: gene structure and regulation. *Adv Pharmacol.* 34:71-90.
- Wang, Z.Q., Auer, B., Stingl, L., Berghammer, H., Haidacher, D., Schweiger, M. and Wagner, E.F. (1995) Mice lacking ADPRT and poly(ADP-ribosyl)ation develop normally but are susceptible to skin disease. *Genes. Dev.* 9:509-520.
- Welch, K.M. (1993) Drug therapy of migraine. *N. Engl. J. Med.* 329:1476-1483.
- Wiesenfeld-Hallin, Z., J.X. Hao, X.J. Xu and Hokfelt, T. (1993) Nitric oxide mediates ongoing discharges in dorsal root ganglion cells after peripheral nerve injury. *J. Neurophysiol.* 70: 2350-2353.
- Wink, D.A., Hanbauer, I., Krishna, M.C. and Mitchell, J.B. (1993) Nitric oxide protects against damage and cytotoxicity from reactive oxygen species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:9813-9817.
- Yamada, K. and Nabeshima, T. (1997) Simultaneous measurement of nitrite and nitrate levels as indices of nitric oxide release in the cerebellum of conscious rats. *J. Neurochem*. 68:1234-1243.
- Yamada, K. and Nabeshima, T. (1997) Two pathways of nitric oxide production through glutamate receptors in the rat cerebellum in vivo. *Neurosci. Res.* 28:93-102.
- Yamada, K., Noda, Y., Komori, Y., Sugihara, H., Hasegawa, T. and Nabeshima, T. (1996) Reduction in the number of NADPH-diaphorase-positive cells in the cerebral cortex and striatum in aged rats. *Neurosci. Res.* 24:393-402.
- Yamada, K., Noda, Y., Nakayama, S., Komori, Y., Sugihara, H., Hasegawa, T. and Nabeshima, T. (1995) Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain. *Br. J. Pharmacol.* 115:852-858.
- Yang, G., Chan, P.H., Chen, J., Carlson, E., Chen, S.F., Weinstein, P., Epstein, C.J. and Kamii, H. (1994) Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 25:165-170.
- Zhang, J., Dawson, V.L., Dawson, T.M. and Snyder, S.H. (1994) Nitric oxide activation of poly(ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 263:687-689.
- Zou, L.-B., Yamada, K., Tanaka, T., Kameyama, T. and Nabeshima, T. (1998) Nitric oxide synthase inhibitors impair reference memory formation in a radial arm maze task in rats. *Neuropharmacology* 37:323-330.

SY3. ผลกระทบของกาแฟอื่นต่อสุขภาพ

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

กาแฟอื่นเป็นสารเคมีที่พบในธรรมชาติในพืชหลายชนิดที่มีแหล่งกำเนิดแตกต่างกันทางภูมิศาสตร์ เช่น กาแฟมีแหล่งกำเนิดในประเทศเอธิโอเปียและเยเมน ชาในจีน โกโก้ในประเทศแถบอเมริกากลางและอเมริกาใต้ และโคล่าในประเทศแถบแอฟริกา เป็นต้น ในปัจจุบันมีการขยายพันธุ์ ปรับปรุงพันธุ์ และเพาะปลูกพืชเหล่านี้เป็นพืชเศรษฐกิจไปทั่วโลก นอกจากนี้ กาแฟอื่นยังมีในพืชอีกหลายสิบชนิด แต่พืชเหล่านี้มีปริมาณของกาแฟอื่นค่อนข้างต่ำ หรือนิยมบริโภคเฉพาะในแหล่งที่ปลูก จึงไม่ได้มีการปลูกแพร่หลาย เนื่องจากไม่คุ้มค่าในการเพาะปลูกเป็นพืชเศรษฐกิจ กาแฟและชาจัดเป็นพืชที่ให้ปริมาณกาแฟอื่นสูงสุด โดยในชามีปริมาณกาแฟอื่นประมาณร้อยละ 3.5 และกาแฟมีประมาณร้อยละ 1.1 - 2.2 โดยน้ำหนักของใบชาแห้งและเมล็ดกาแฟแห้งตามลำดับ ส่วนผลโกโก้แห้งและผลโคล่าแห้งนั้นมีปริมาณกาแฟอื่นประมาณร้อยละ 1.7 และ 1.5 ตามลำดับ

ปริมาณของกาแฟอื่นในเครื่องดื่มและอาหาร

ตารางที่ 1 ปริมาณกาแฟอื่นในเครื่องดื่มและอาหารต่าง ๆ

ผลิตภัณฑ์	ปริมาตร (มิลลิลิตร)	ปริมาณกาแฟอื่น (มิลลิกรัม)
กาแฟชงจากผงกาแฟคั่ว(เครื่องไฟฟ้าแบบ drip)	150	110 - 150
กาแฟชงจากผงกาแฟคั่ว(เครื่องไฟฟ้าแบบ percolator)	150	64 - 124
กาแฟผงสำเร็จรูป	150	40 - 108
กาแฟที่สกัดกาแฟอื่นออก	150	2 - 5
ชาชง	150	28 - 44
ชาชงจากใบ	150	30 - 48
ชาผงสำเร็จรูป	150	12 - 28
โกโก้ร้อน	180	5 - 30
เครื่องดื่มช็อกโกแลต	180	9 - 12
ช็อกโกแลตแท่งแบบเข้มข้น	60 กรัม	40 - 50
ช็อกโกแลตนมแบบแท่ง	60 กรัม	3 - 20
กาแฟกระป๋องพร้อมดื่มในประเทศไทย	180	74 - 212
เครื่องดื่มน้ำอัดลมในประเทศไทย		
โคคา-โคล่า	325	42
เป๊ปซี่-โคล่า	325	35
เครื่องดื่มชูกำลังทุกยี่ห้อในประเทศไทย	100-150	50

ข้อมูลจาก: สำนักงานอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, National Coffee Association of the U.S.A., National Confectioners Association of the United States.

ตารางที่ 2 สูตรและปริมาณแคลเฟนในกาแฟกระป๋องพร้อมดื่ม

ชื่อทางการค้า	ส่วนประกอบ				
	น้ำตาล (%)	นมผง (%)	กาแฟ (%)*	โกโก้ (%)	แคลเฟน (มิลลิกรัม/กระป๋อง)
กาแฟรสนมปรุงสำเร็จพร้อมดื่มมิลค์กี้ตราเบอร์ดี	-	5	1	-	96.08
กาแฟโรบัสต้าปรุงสำเร็จพร้อมดื่มตราเบอร์ดี	9	2	2	-	139.02
กาแฟปรุงสำเร็จพร้อมดื่ม ตราเบอร์ดี	8	4	2	-	108.84
กาแฟผสมโกโก้ปรุงสำเร็จพร้อมดื่ม ร็อคโกโก้ ตราเบอร์ดี	8	3	1	0.8	88.68
กาแฟเย็นผ่านการสเตอไรซ์ ตราฉลาม	8	4	2	-	119.91
กาแฟใส่นมปรุงสำเร็จ (ธรรมดา) ตราควิกโค**	14	นมข้น 3.5	คั่วบด 3	0.12	74.24
กาแฟดำปรุงสำเร็จ (ธรรมดา) ตราควิกโค	12	-	2	-	126.61
กาแฟดำปรุงสำเร็จ (เข้มข้น) ตราควิกโค	12	-	2.5	-	131.98
กาแฟเอสเปรสโซปรุงสำเร็จพร้อมดื่ม ฟริชเช็กซ์ตรา	11	นมสด 5	4	-	192.22
กาแฟดำ ฟริชเช็กซ์ตรา	10	-	คั่วบด 6	-	148.00
กาแฟผสมนมปรุงสำเร็จพร้อมดื่ม ฟริชเช็กซ์ตรา	7.4	นมสด 4	คั่วบด 10	-	112.94
กาแฟใส่นมสำเร็จรูป ตราคอฟ-ที	8	4	2.5	-	129.76
กาแฟดำคอฟ-ที	13	-	2.5	-	180.44
กาแฟดำ ตรายูเอฟซี	12	-	2	-	185.53
กาแฟเย็น ตราโทรฟี	7	4	1.8	-	212.33
กาแฟดำ ตราฟริชช	13	-	คั่วบด 3.5	-	109.57
ค่าเฉลี่ย	134.75				

แหล่งข้อมูล: สถาบันวิจัยโภชนาการ มหาวิทยาลัยมหิดล

หมายเหตุ: ขณะนี้ทางสำนักงานอาหารและยากำหนดให้กาแฟกระป๋องพร้อมดื่มมีปริมาณแคลเฟนไม่เกิน 1 มิลลิกรัม/1 มิลลิลิตร

พฤติกรรมการใช้บริโภคกาแฟ

การได้รับกาแฟเกิดจากการดื่มเครื่องดื่มหรือรับประทานอาหารที่มีกาแฟ ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นกาแฟ ชา โกโก้ ช็อกโกแลต น้ำอัดลมประเภทโคล่า สำหรับในบางประเทศ เช่น ประเทศไทยจะรวมเครื่องดื่มชูกำลังด้วย การดื่มเครื่องดื่มที่มีกาแฟอื่นมักมีวัตถุประสงค์เพื่อลดความง่วงนอน กระตุ้นให้ความคิดแล่นไหล ลดความเหนื่อยล้า เพิ่มความกระปรี้กระเปร่าและกระฉับกระเฉง ดื่มเพื่อดับอาการกระหายน้ำ ดื่มเพื่อเข้าสังคม ดื่มตามกระแสนิยม หรือบางครั้งดื่มเพื่อลดความเบื่อหน่ายเช่นการรอคอย พฤติกรรมของการบริโภคกาแฟจะแตกต่างกันตามอายุของผู้บริโภค ในเด็กนิยมดื่มเครื่องดื่มประเภทโคล่า โกโก้ และรับประทานอาหารช็อกโกแลตวัยรุ่นส่วนใหญ่นิยมดื่มเครื่องดื่มประเภทโคล่าและกาแฟชนิดกระป๋อง ส่วนการดื่มเครื่องดื่มชูกำลังนิยมกันในกลุ่มผู้ใช้แรงงานเป็นส่วนใหญ่

ระบบประสาทส่วนกลาง

กาแฟมีผลกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง และมีการนำกาแฟมาใช้โดยหวังผลต่อระบบนี้เป็นหลัก

ผลของกาแฟต่อพฤติกรรมต่าง ๆ

กาแฟกระตุ้นให้เกิดอาการตื่นตัว (arousing effects) พบว่าการดื่มกาแฟ 2-3 ถ้วยสามารถเปลี่ยนลักษณะของคลื่นสมองจากปกติของคนที่อยู่ในสภาพพักผ่อนที่ไม่หลับเป็นลักษณะของคนตื่นตัว ทำให้ความคิดว่องไวขึ้น รู้สึกกระฉับกระเฉง ลดความอ่อนเพลีย

กาแฟสามารถเพิ่มประสิทธิภาพและปริมาณของงานสำหรับการทำงานที่ต้องใช้ความอดทนของร่างกาย กำลังกาย สมาธิ การทำงานที่จำเจและน่าเบื่อหน่าย การทำงานผลัดกลางคืนที่ต้องอดนอนหรือต้องการความตื่นตัวสูง รวมทั้งเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานในขณะที่ร่างกายเริ่มอ่อนล้าได้ การดื่มกาแฟ 2-3 ถ้วย จะยืดระยะเวลาที่บุคคลที่กำลังเหน็ดเหนื่อยสามารถทำงานได้นานขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่ากาแฟทำให้ดูเหมือนว่าจะช่วยให้ตื่นตัวจากการทำงานที่หมดแรงได้เร็วขึ้น แต่ในสภาวะปกติ กาแฟอาจช่วยกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัวและเพิ่มความทนทานในการทำงานได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

กาแฟจึงทำให้การทำงานที่ต้องใช้กำลังมากแต่เป็นช่วงสั้นดีขึ้นกว่าปกติ แม้ว่าการทำงานที่ดีขึ้นนี้จะคิดเป็นร้อยละ 0.6-1.0 ก็ตามและไม่มีความสำคัญมากนักในสภาพปกติ แต่การแข่งขันที่เวลาแตกต่างกันเพียงเสี้ยววินาทีอาจตัดสินผลแพ้ชนะได้นั้นจะมีความสำคัญมาก เช่น การวิ่งแข่ง การแข่งว่ายน้ำ การแข่งจักรยาน พบว่าเคยมีนักกีฬานำกาแฟอื่นมาใช้เป็นสารกระตุ้น ดังนั้น ในปี 2505 กาแฟอื่นถูกจัดเป็น "ยาโด๊ป" โดยคณะกรรมการโอลิมปิกสากล โดยกำหนดว่าหากพบกาแฟอื่นในปัสสาวะเกินกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตรก็จะถือว่าจงใจใช้กาแฟอื่นเป็น "ยาโด๊ป" ซึ่งระดับของกาแฟอื่นดังกล่าวอาจเกิดขึ้นได้โดยการดื่มกาแฟแก่ ๆ ประมาณ 3-4 ถ้วย ก่อนเข้าแข่งขัน

การทำงานที่ต้องใช้ความประณีตซึ่งต้องมีการประสานของอวัยวะหลายส่วน การได้รับแคฟเฟอีนกลับจะทำให้ทำงานได้เลวลง เช่น ถ้าดื่มกาแฟสัก 2-3 ถ้วย อาจสนใจหรือทำงานการฝีมือและงานศิลปะไม่ได้ดีเพราะอาจทำให้มีอาการมือสั่น และหากผู้ใช้มีอาการมือสั่นอยู่เดิมแล้วเมื่อได้รับแคฟเฟอีนในขนาดไม่สูงนักเช่นประมาณ 150 มิลลิกรัม ก็อาจจะทำให้อาการสั่นเพิ่มขึ้นได้

ผลต่ออารมณ์และความรู้สึก

การได้รับแคฟเฟอีนขนาดสูงในคนปกติ (Battig และ Welzl, 2536) และคนที่เป็โรคจิตประสาท (Snyder และ Lader, 2529) จะทำให้เกิดความรู้สึกตึงเครียดและวิตกกังวล

ผลต่ออัตราการฆ่าตัวตาย

Klatsky และคณะ (2536) ติดตามผลการศึกษาในอาสาสมัครเป็นเวลา 8 ปีพบว่า การดื่มกาแฟลดอัตราเสี่ยงของการฆ่าตัวตายอย่างมีนัยสำคัญ Kawachi (2539) พบว่าสตรีที่ดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 4 ถ้วยทำให้อัตราการฆ่าตัวตายลดลง 2-3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการที่กาแฟไปช่วยลดการซึมเศร้าของสตรีเหล่านี้

ผลต่อความจำและความสามารถทางสมอง

ผลการศึกษาวิจัยต่างๆพอสรุปได้ว่า แคฟเฟอีนในขนาดปกติจนถึงขนาดค่อนข้างสูงไม่น่าจะมีผลเพิ่มหรือลดความจำหรือความสามารถทางสมองอื่นๆ

ผลต่อการนอนหลับ

แคฟเฟอีนจะเพิ่มระยะเวลาที่ใช้ก่อนหลับให้ยาวนานขึ้น ลดระยะเวลาในการนอนหลับให้สั้นลง และยังทำให้ตื่นง่ายเมื่อมีเสียงดัง นอนกระสับกระส่าย และทำให้คุณภาพในการนอนหลับลดลง โดยผลเช่นนี้อาจเกิดขึ้นได้จากการดื่มกาแฟที่ชงแก่ๆเพียงถ้วยเดียวก่อนเข้านอนประมาณ 1 ชั่วโมงเท่านั้น

ผลต่อพฤติกรรมของเด็ก

เด็กไม่ได้ไวต่อฤทธิ์กระตุ้นสมองมากกว่าผู้ใหญ่ และเด็กเล็กจะกำจัดแคฟเฟอีนเร็วกว่าผู้ใหญ่ 2 เท่า แม้ว่าเด็กจะไม่ไวต่อฤทธิ์ของแคฟเฟอีนมากกว่าผู้ใหญ่ แต่บิดามารดาไม่ควรให้เด็กดื่มเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนมากเกินไปโดยเฉพาะใกล้เวลาอาหารเพราะจะทำให้เด็กรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ลดลง หรือใกล้เวลานอนเนื่องจากอาจจะทำให้เด็กนอนหลับยากและหลับไม่สนิท ทำให้เด็กพักผ่อนไม่เพียงพอ

เนื่องจากแคฟเฟอีนถูกขับออกจากร่างกายได้ จึงมีความกังวลว่าเด็กที่ดื่มนมมารดาอาจได้รับผลกระทบของแคฟเฟอีนด้วย โดยความเป็นจริงแล้วปริมาณแคฟเฟอีนในน้ำนมจะต่ำมาก การ

ศึกษาของ Ryu (2528) ทารกที่ดื่มนมจากมารดาที่ได้รับแคลเฟไพนีไม่น่าจะได้รับผลกระทบจากแคลเฟไพนี

ผลในการบำบัดอาการปวดศีรษะ

แคลเฟไพนีเป็นส่วนประกอบในสูตรตำรับของยาแก้ปวดเป็นเวลาหลายสิบปีมาแล้ว โดยผสมกับยาแก้ปวด เช่น พาราเซตามอล และแอสไพริน และเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในต่างประเทศจนถึงปัจจุบัน สำหรับในประเทศไทย สูตรตำรับของแคลเฟไพนีเดี่ยว หรือสูตรผสมกับยาแก้ปวดได้ถูกเพิกถอนไปในปี 2534 แล้ว ยกเว้นยาสูตรผสมของแคลเฟไพนีที่ใช้รักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน ยาแก้หวัด และยาแก้แพ้บางประเภทเท่านั้น

Haslam และคณะ (2510), Laska และคณะ (2527), Migliardi และคณะ (2537) พบว่าแคลเฟไพนีเป็นยาเสริม (adjuvant) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของยาแก้ปวดได้ แต่ยังมีอีกหลายกลุ่มที่ทำการศึกษาแต่ไม่พบผลเช่นนี้หรือไม่สามารถสรุปผลได้

สำหรับการปวดศีรษะชนิดไมเกรนนั้น มียาหลายชนิดที่มีแคลเฟไพนี (100 มิลลิกรัม) ผสมกับตัวยานอื่น เช่น ergotamine ซึ่งสูตรผสมเช่นนี้กระทรวงสาธารณสุขของไทยยังอนุมัติให้ใช้ เพราะเชื่อถือในสรรพคุณที่ว่าตัวยานทั้งสองช่วยให้หลอดเลือดในสมองส่วนที่เรียกว่า cerebrum หดตัวซึ่งจะช่วยให้อาการปวดศีรษะไมเกรนบรรเทาลงได้

ผลต่ออาการกดสมองจากแอลกอฮอล์และยาอื่น ๆ

มีความเชื่อกันมานานแล้วว่าการดื่มกาแฟที่เข้มข้น 2-3 ถ้วยจะช่วยลดอาการมึนเมาจากการดื่มสุราได้ และเป็นที่นิยมปฏิบัติกันโดยทั่วไป แม้ว่าแคลเฟไพนีในกาแฟจะทำให้ผู้ดื่มสุรามีความตื่นตัวมากขึ้นและง่วงนอนน้อยลง แต่แคลเฟไพนีไม่สามารถต้านฤทธิ์ของสุราหรือในบางครั้งอาจเสริมฤทธิ์ของสุราที่ทำให้เกิดอาการมึนเมาและที่ทำให้ปฏิกิริยาตอบสนองที่ช้าลงของร่างกายได้ ดังนั้น ถ้าเกิดอาการมึนเมาจากการดื่มสุราและจำเป็นต้องขับรถหรือทำงานที่ต้องควบคุมเครื่องจักรกลจะเกิดอุบัติเหตุหรืออันตรายขึ้นได้ง่าย เนื่องจากผู้นั้นจะรู้สึกมั่นใจว่าตนเองสามารถปฏิบัติภารกิจนั้นได้โดยที่ร่างกายไม่พร้อม วิธีที่ปลอดภัยที่สุดคือควรพักให้สร่างเมาเสียก่อน

ระบบไหลเวียนเลือด

ฤทธิ์ของแคลเฟไพนีต่อระบบไหลเวียนโลหิตเป็นหัวข้อที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาวิจัยกันมาเกือบศตวรรษแล้ว เนื่องจากอัตราการเสียชีวิตจากโรคของระบบไหลเวียนโลหิตได้เพิ่มมากขึ้น รวมทั้งประชากรของทุกประเทศก็มีการบริโภคเครื่องดื่มและอาหารที่มีแคลเฟไพนีมากขึ้นทุกปีด้วย จึงทำให้นักวิทยาศาสตร์หันมาให้ความสนใจศึกษาถึงผลกระทบของแคลเฟไพนีที่มีต่อระบบไหลเวียนโลหิตและสุขภาพของผู้บริโภคทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

อัตราการเต้นของหัวใจและความดันเลือด

มีการศึกษามากมายถึงผลเฉียบพลันของแคลเฟโธลีนต่อระบบไหลเวียนโลหิต โดยมักให้อาสาสมัครรับประทานแคลเฟโธลีนครั้งเดียวในขนาด 200-300 มิลลิกรัม (Robertson และคณะ, 2524 และ 2527; Ammon และคณะ, 2526; Izzo และคณะ, 2526; Whitsett และคณะ, 2527; Smits และคณะ, 2528; Van Nguyen และ Myers, 2531, Myers และคณะ, 2531) ขนาดดังกล่าวใกล้เคียงกับการดื่มกาแฟ 3-4 ถ้วย น้ำอัดลมประเภทโคล่าขนาดธรรมดา (325 มิลลิลิตร) 5-7 กระป๋อง หรือเครื่องดื่มชูกำลัง 4-6 ขวดอย่างรวดเร็ว แคลเฟโธลีนในปริมาณขนาดนี้ จะเพิ่มความดันโลหิตได้ประมาณ 5-10 มิลลิเมตรปรอท และมีฤทธิ์นาน 3-4 ชั่วโมง อัตราการเต้นของหัวใจลดลงประมาณ 6 ครั้งต่อนาทีในช่วงแรก และกลับเพิ่มขึ้นจากปกติ 6 ครั้งต่อนาทีในช่วงที่ 2-4 แต่บางการศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ค่าเหล่านี้เป็นค่าเฉลี่ยที่ได้จากการศึกษากับผู้ที่ไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟโธลีนหรือดื่มเป็นครั้งคราว

การศึกษาทางระบาดวิทยาถึงผลของการดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟโธลีนต่อความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจในระยะยาวโดยมีจำนวนอาสาสมัครมากขึ้น เช่น Lang และคณะ (2526) รายงาน 2 ครั้ง ครั้งแรกพบว่าการดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟโธลีนทำให้ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่เพิ่มขึ้นเพียง 2-3 มิลลิเมตรปรอทเท่านั้น ครั้งที่ 2 พบว่าทำให้ความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเพิ่มขึ้นเพียง 3.5 มิลลิเมตรปรอท ส่วน Prineas และคณะ (2523) พบว่า การดื่มกาแฟกลับทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลง ในทำนองเดียวกัน Klastsky และคณะ (2529) และ Periti และคณะ (2530) พบว่า การดื่มกาแฟหรือชาลดความดันโลหิตได้ในระยะยาว

โดยทั่วไป ระบบไหลเวียนโลหิตจะเกิดการทนต่อฤทธิ์ของแคลเฟโธลีนขึ้นได้ภายใน 4 วัน หลังจากได้รับติดต่อกัน เมื่อมีการทนต่อฤทธิ์ของแคลเฟโธลีนเกิดขึ้นแล้ว แคลเฟโธลีนจะเพิ่มความดันโลหิตได้เพียง 1-4 มิลลิเมตรปรอทเท่านั้น และอัตราการเต้นของหัวใจมักจะไม่เปลี่ยนแปลง ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจะเกิดการทนต่อฤทธิ์เพิ่มความดันโลหิตของแคลเฟโธลีนได้เช่นเดียวกับคนปกติ ดังนั้นจึงมีข้อสรุปว่า ผลระยะยาวของแคลเฟโธลีนในการเพิ่มความดันโลหิตจะน้อยมาก อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงไม่ควรบริโภคแคลเฟโธลีนในปริมาณที่มากเกินไป เนื่องจากการเพิ่มความดันโลหิตเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีผลกระทบต่อผลการรักษาโรคนี้ได้

สำหรับผู้ไวต่อฤทธิ์ของแคลเฟโธลีน การได้รับแคลเฟโธลีนแม้ในขนาดต่ำอาจทำให้หัวใจเต้นผิดปกติหรือที่เรียกกันทั่วไปว่าใจสั่นและรู้สึกเวียนศีรษะ ขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าทำไมบางคนจึงไวต่อฤทธิ์ของแคลเฟโธลีนเช่นนี้ แต่มีข้อแนะนำที่ตรงกันว่าบุคคลเหล่านี้ไม่ควรดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟโธลีน

การเกิดโรคของระบบไหลเวียนเลือด ความดันเลือดสูง

Lang และคณะ (2526) และ Whitsett และคณะ (2527) รายงานว่า กาแฟสามารถเพิ่มความดันโลหิต แต่นักวิจัยอีกหลายกลุ่ม (Tachmes และคณะ, 2521; Freestones และ Ramsay, 2525; Myers และคณะ, 2531) พบว่าการสูบบุหรี่กลับเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงในผู้ดื่มกาแฟเป็นประจำ

ในระยะหลัง นักวิจัยส่วนใหญ่พบว่า การดื่มกาแฟหรือแคเฟอีนไม่ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น (Bak และ Grobbee, 2534; van Leer และคณะ, 2537; Kirchoff และคณะ, 2537; Lancaster และคณะ, 2537; Fotherby และคณะ, 2537)

นักวิจัยหลายกลุ่มพบว่า การดื่มกาแฟหรือการได้รับแคเฟอีนเป็นประจำไม่มีผลต่อความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงอยู่ก่อนแล้ว (Robertson และคณะ, 2527; Mosqueda-Garcia และคณะ, 2536; Eggertsen และคณะ, 2536) ส่วน Sung และคณะ (2537) พบว่าแม้แคเฟอีนเพิ่มความดันโลหิตของผู้ที่มีความดันปกติได้เพียงเล็กน้อย แต่นักวิจัยกลุ่มนี้เสนอข้อคิดว่าการบริโภคแคเฟอีนอาจมีผลกระทบต่อการวินิจฉัยและการรักษาโรคความดันโลหิตสูงได้

อย่างไรก็ตาม ในปี 2529 The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure สรุปว่าแคเฟอีนทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่การเพิ่มความดันโลหิตนี้ไม่เกิดอย่างถาวร ดังนั้นแคเฟอีนจึงไม่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้

โรคหัวใจ

ในบางรายงานที่บ่งชี้ว่าแคเฟอีนในกาแฟมีส่วนในการทำให้เกิดโรคหัวใจ เมื่อมีการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ใหม่พบว่า อาสาสมัครในการศึกษาเหล่านี้มีประวัติการสูบบุหรี่ร่วมอยู่ด้วย หรือดำรงชีวิตอย่างไม่ถูกสุขลักษณะ การสูบบุหรี่และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆอาจจะมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจ และความสัมพันธ์ระหว่างแคเฟอีนกับโรคหัวใจจะลดลงอย่างมากในรายงานเหล่านั้น

Prineas และคณะ (2523) รายงานว่าเมื่อให้แคเฟอีนในขนาดสูงกว่า 600 มิลลิกรัม ครั้งเดียว หรือเทียบเท่ากับการดื่มกาแฟวันละ 7-8 ถ้วย ทำให้หัวใจของอาสาสมัครเต้นผิดจังหวะได้ แต่รายงานส่วนใหญ่ในระยะหลังพบว่า แคเฟอีนในขนาด 200-450 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่ทำให้หัวใจของคนปกติเต้นผิดจังหวะ และไม่ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะอยู่ก่อนแล้วมีอัตราที่หัวใจเต้นผิดปกติเพิ่มมากขึ้นหรือรุนแรงขึ้น (Myers และ Harris, 2533; Chelsky และคณะ, 2533) Newby และคณะ (2539) พบว่าการดื่มกาแฟไม่ทำให้เกิดอาการใจสั่นและหัวใจห้องล่างเต้นก่อนจังหวะ (ventricular premature beats) นักวิจัยกลุ่มนี้จึงสรุปว่า การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจห้องล่างเต้นก่อนจังหวะไม่จำเป็นต้องจำกัดการบริโภคแคเฟอีน

ในปี 2527 American Medical Association's Council on Scientific Affairs ได้รายงาน ว่า ในคนที่หัวใจเต้นผิดปกติ การหยุดบริโภคกาแฟอื่นก็ไม่ทำให้สภาพการเต้นผิดปกติของหัวใจ ดีขึ้น

ในปี 2506 Paul และคณะได้รายงานการศึกษาในอาสาสมัคร 1,951 รายพบว่า การดื่มกาแฟมีส่วนสัมพันธ์กับการทำให้เกิดโรคหัวใจขาดเลือดขึ้น แต่ 5 ปีต่อมา นักวิจัยกลุ่มนี้ได้รายงานว่าความสัมพันธ์ระหว่างกาแฟและโรคหัวใจขาดเลือดที่ได้รายงานไปก่อนหน้านี้ อาจจะมีสาเหตุจากการสูบบุหรี่ของผู้ถูกวิจัยมากกว่า

รายงานจาก Boston Collaborative Drug Surveillance Program (2515) และ Jick และคณะ (2516) ว่าการดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 6 ถ้วย จะเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดอาการกล้ามเนื้อหัวใจตาย ในปี 2529 LaCroix และคณะรายงานว่า การดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 9 ถ้วยมีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจ แต่นักวิจัยเหล่านี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆอย่างรัดกุม เช่น เพศ อายุ ประวัติของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ เป็นต้น นอกจากนี้ ยังมีอีกหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าการดื่มกาแฟในปริมาณมากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อหัวใจตายทั้งในผู้ชายและผู้หญิง (Wilhelmsen และคณะ, 2520; Rosenberg และคณะ, 2530 และ 2531; La Vecchia และคณะ, 2532; Tverdal และคณะ ปี 2533)

อย่างไรก็ตาม มีรายงานจำนวนมากที่ไม่พบความสัมพันธ์ว่าการดื่มกาแฟทำให้เกิดโรคหัวใจขาดเลือด (Klatsky และคณะ, 2516; Dawber และคณะ, 2517; Hennekens และคณะ, 2519; Yano และคณะ, 2520 และ 2530; Wilhelmsen และคณะ, 2520; Heyden และคณะ, 2521; Rosenberg และคณะ, 2523, Murray และคณะ, 2524; Kahn และคณะ, 2527; Welin และคณะ, 2527; Jacobsen และคณะ, 2529; LaCroix, 2529; Wilson และคณะจากกลุ่ม The Framingham Study, 2532; Grobbee และคณะ, 2533; Rosengren และคณะ, 2534; La Vecchia และคณะ, 2536; Heyden, 2536; Klag และคณะ, 2537; Gynzelberg และคณะ, 2537; Willet และคณะ, 2539) ในปี 2538 Palmer และคณะรายงานผลการศึกษาพบว่า การดื่มกาแฟ 5-6, 7-9 และมากกว่า 10 ถ้วยต่อวัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย 1.4, 2.1 และ 2.5 เท่า ตามลำดับ ส่วนการดื่มกาแฟน้อยกว่าวันละ 5 ถ้วยต่อวันจะไม่เพิ่มอัตราเสี่ยง

ในปี 2537 UK Department of Health รายงานว่าการดื่มกาแฟดังที่ปฏิบัติกันในประเทศอังกฤษไม่มีผลเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ ในปีเดียวกัน The Scottish Heart Health Study รายงานว่าผู้ที่ดื่มกาแฟมีอัตราการเป็นโรคหัวใจต่ำกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ ในปี 2539 The British Heart Foundation ยืนยันว่า สำหรับผู้ที่สุขภาพดี การดื่มกาแฟในปริมาณพอสมควร (ไม่เกินวันละ 6 ถ้วย) ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจและต่อ stroke ในปีเดียวกัน US Nurse's Health สรุปว่าไม่มีหลักฐานสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ

ระดับโคเลสเตอรอลในเลือด

ในระยะแรกมีทั้งที่พบว่าการดื่มกาแฟเพิ่มระดับกรดไขมันหรือโคเลสเตอรอลในเลือดได้ (Bellet และคณะ, 2508 และ 2511; Avogaro และคณะ, 2516; Oberman และคณะ, 2518) และมีรายงานที่พบว่ากาแฟอื่นหรือกาแฟไม่เพิ่มระดับโคเลสเตอรอลในเลือด (Shelkelle และคณะ, 2524, Kovar และคณะ, 2526; Hofman และคณะ, 2526; Orchard และคณะ, 2530, Wilson และคณะ, 2532) แต่ความสนใจถึงผลของกาแฟหรือกาแฟอื่นต่อระดับโคเลสเตอรอลในเลือดได้ถูกจุดประกายขึ้นอีกครั้งหนึ่งจากรายงานของ Thelle และคณะ (ปี 2526) จากประเทศนอร์เวย์ที่ศึกษาในผู้ชาย 7,368 รายและผู้หญิง 7,213 ราย พบว่าการดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 9 ถ้วยมีส่วนทำให้ระดับโคเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลงานนี้ได้รับการสนับสนุนโดยนักวิจัยกลุ่มต่างๆ เช่น Arnesen และคณะ (2527), Forde และคณะ (2528), Aro และคณะ (2530)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลในปี 2530 Thelle และคณะพบว่า การดื่มกาแฟสามารถเพิ่มระดับโคเลสเตอรอลในเลือดโดยเฉพาะของชาวสแกนดิเนเวียน นักวิจัยกลุ่มนี้เสนอว่าวิธีการชงกาแฟเป็นมูลเหตุสำคัญอีกประการหนึ่งที่ทำให้ระดับของโคเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้น เนื่องจากชาวสแกนดิเนเวียนนิยมดื่มกาแฟที่เรียกว่า boiled coffee ซึ่งเตรียมโดยการต้มผงกาแฟด้วยจนเดือดโดยไม่ผ่านการกรองกากกาแฟ นักวิจัยหลายกลุ่มยืนยันว่าการดื่มกาแฟที่เตรียมในลักษณะนี้จะทำให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้นได้ (Arnesen, 2527; Forde, 2528; Aro และคณะ, 2530; Bonaa และคณะ, 2531; Bak และ Grobbee, 2532; Stensvold และคณะ, 2532; Pietinen และคณะ, 2533; Ahola และคณะ, 2534; Lindahl, 2534; Van Dusseldorp และคณะ, 2534)

ในปี 2537 มีนักวิจัย 2 กลุ่มคือ Heckers และคณะ และ Weusten-van de Wouw และคณะที่สามารถพิสูจน์ว่าคาห์ว็อล (kahweol) และคาเฟสตอล (cafestol) ซึ่งเป็นน้ำมันในเมล็ดกาแฟมีฤทธิ์เพิ่มโคเลสเตอรอลในเลือดได้ ผลงานของนักวิจัยทั้งสองกลุ่มนี้ได้รับการสนับสนุนโดยงานของ van Rooij และคณะ (2538) อย่างไรก็ตาม ขณะนี้ยังไม่ทราบกลไกของคาห์ว็อลหรือคาเฟสตอลในการเพิ่มโคเลสเตอรอลในเลือด

ระบบทางเดินอาหาร

การดื่มกาแฟทำให้เกิดผลหลายประการต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น ทำให้เกิดการแสบยอดอก (heartburn) ท้องผูกหรือท้องร่วง และเพิ่มการหลั่งกรดและน้ำย่อย ดังนั้น จึงมีการสันนิษฐานว่ากาแฟอื่นซึ่งเป็นสารสำคัญในกาแฟอาจเป็นสาเหตุของโรคต่างๆของทางเดินอาหาร เช่น โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ เป็นต้น

โดยทั่วไป สาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิดอาการแสบยอดอกมักจะเกิดจากการที่หูรูดของหลอดอาหารส่วนล่างคลายตัว ทำให้อาหารและกรดในกระเพาะดันสวนกลับขึ้นมาในหลอดอาหาร (reflux esophagitis) และกรดทำให้เกิดอาการแสบขึ้นที่หลอดอาหาร การดื่มกาแฟอาจทำให้เกิดอาการแสบยอดอกขึ้น แต่อาการแสบยอดอกไม่ได้เกิดขึ้นกับทุกรายที่ดื่มกาแฟ ผลการวิจัยพบว่า

กาแฟทำให้หูดของหลอดเลือดอาหารส่วนล่างคลายตัวได้ในบางราย ส่วนบางรายจะเกิดผลตรงข้ามคือทำให้หูดหดตัว และบางรายที่การดื่มกาแฟไม่ทำให้การทำงานของหูดนี้เปลี่ยนแปลงไปจากปกติ นอกจากนั้น การทดลองที่ใช้แคฟเฟอีนโดยตรงพบว่าแคฟเฟอีนไม่ได้ทำให้หูดของหลอดเลือดอาหารส่วนล่างคลายตัว และยังมีรายงานที่ยืนยันว่ากาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกทำให้เกิดผลต่อหูดของหลอดเลือดอาหารส่วนล่างได้เช่นเดียวกับกาแฟธรรมดาที่กล่าวมาแล้วในข้างต้น ดังนั้น จึงสรุปได้ว่าอาการแสบยอดอกที่เกิดจากการดื่มกาแฟชนิดธรรมดาหรือชนิดที่สกัดแคฟเฟอีนออกน่าจะเกิดจากสารบางอย่างในกาแฟที่มีฤทธิ์คล้ายกล้ามเนื้อหูดของหลอดเลือดอาหารส่วนล่าง และจะเกิดขึ้นกับบางรายที่ไวต่อฤทธิ์ของสารดังกล่าว หรือเกิดกับผู้ที่มีการทำงานของหูดผิดปกติไปจากปกติอยู่ก่อนแล้ว อาการแสบยอดอกจึงมิใช่เป็นผลที่เกิดจากแคฟเฟอีนโดยตรง

การดื่มกาแฟอาจทำให้เกิดอาการท้องผูกหรือท้องเสียได้ในคนบางคน การทำให้เกิดอาการท้องผูกจากการดื่มกาแฟเชื่อว่าเกิดจากสารแทนนิน (tannin) ที่มีอยู่ในกาแฟ ส่วนบางรายที่ดื่มกาแฟแล้วทำให้เกิดอาการท้องร่วงเข้าใจว่าเกิดจากน้ำมันบางชนิดที่มีอยู่ในกาแฟและมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร จึงทำให้เกิดอาการท้องร่วงขึ้นได้ในผู้ที่ไวต่อฤทธิ์ของน้ำมันดังกล่าว

แคฟเฟอีนเพิ่มการหลั่งกรดและน้ำย่อยเปปซิน (pepsin) ในกระเพาะอาหาร และทำให้เกิดอาการของโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้รุนแรงขึ้นได้ จึงมีการแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีโรคกระเพาะอาหารหรือลำไส้ดื่มกาแฟและเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีน หรือแนะนำให้ดื่มกาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกแทน แต่คำแนะนำประการหลังนี้อาจไม่ถูกต้อง เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ากาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกก็ยังมีฤทธิ์เพิ่มการหลั่งของกรดและน้ำย่อยได้ดีพอ ๆ กับกาแฟธรรมดา ดังนั้น จึงเชื่อกันว่าในกาแฟทั้งชนิดธรรมดาและชนิดที่สกัดแคฟเฟอีนออกจะมีสารซึ่งสามารถกระตุ้นการหลั่งกรดและน้ำย่อยได้นอกเหนือไปจากแคฟเฟอีน นอกจากนี้ยังมีรายงานที่น่าสนใจได้พบว่าเครื่องดื่มที่ไม่มีแคฟเฟอีน เช่น นมและเซเว่นอัพสามารถเพิ่มการหลั่งของกรดในกระเพาะอาหารได้เช่นเดียวกับกาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนอื่น ๆ

Nilssen และคณะ (2533), Casiglia และคณะ (2536) และ Kono และคณะ (2537) พบว่าการดื่มกาแฟสามารถลดระดับเอนไซม์ gamma-glutamyltransferase (GGT) ในเลือดได้ แต่การดื่มชาหรือเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนไม่มีผลดังกล่าว จึงเชื่อว่าสารที่ลดเอนไซม์ GGT ไม่น่าจะเป็นแคฟเฟอีน ทำให้มีการศึกษาว่าการดื่มกาแฟสามารถป้องกันโรคตับได้หรือไม่ Klatsky และคณะ (2535 และ 2536) และ Corrao และคณะ (2537) พบว่าการดื่มกาแฟสามารถลดการเกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ได้

ระบบการสืบพันธุ์

ความพิการของทารก

Linn และคณะ (ปี 2525) รายงานว่าการดื่มกาแฟไม่เกินวันละ 4 ถ้วยในช่วง 3 เดือนแรกไม่ทำให้ทารกที่คลอดออกมามีความพิการ Kurppa และคณะ (ปี 2526) สรุปว่าการดื่มกาแฟไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดความพิการของทารก

ผลต่อการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์

มีนักวิจัยหลายกลุ่มพบว่าการดื่มกาแฟหรือการได้รับแคฟเฟอีนสัมพันธ์กับการทำให้น้ำหนักตัวทารกแรกคลอดลดลง (Mau และ Netter, 2517; van den Berg, 2520; Linn และคณะ 2525; Martin และ Bracken, 2530) แต่บางรายงานพบว่าปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น การสูบบุหรี่ของมารดาเป็นสาเหตุสำคัญของการคลอดทารกที่มีน้ำหนักน้อยและมีอายุครรภ์สั้นกว่าปกติ

Freid และ O'Connell (ปี 2530) รายงานผลการวิจัยว่าการได้รับแคฟเฟอีนไม่เกินวันละ 300 มิลลิกรัมระหว่างตั้งครรภ์นั้น มิได้ทำให้น้ำหนักทารกผิดปกติไปจากปกติ ซึ่งได้รับการสนับสนุนจากนักวิจัยอีกหลายกลุ่ม (Brooke และคณะ, 2532; Cann และ Goldhaber, 2532; Mills และคณะ, 2536 จากสำนักงานสาธารณสุขแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา) ว่าการดื่มเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนไม่เป็นสาเหตุให้น้ำหนักของทารกที่คลอดลดลงกว่าปกติ

ในปี 2534 ได้มีการศึกษาผลกระทบระยะยาวของการดื่มเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนของมารดาขณะตั้งครรภ์ต่อการเจริญเติบโตของเด็กจนถึง 7 ปี (Barr และ Streissguth; Olsen และคณะ; Peacock และคณะ) พบว่าแคฟเฟอีนไม่ทำให้ทารกที่คลอดมีความผิดปกติในด้านน้ำหนัก ความสูง และการเจริญเติบโตของร่างกาย แต่การสูบบุหรี่ (Peacock และคณะ, 2534) และการดื่มสุรา (McDonald และคณะ, 2535; Shu และคณะ, 2538) เป็นปัจจัยร่วมสำคัญที่ทำให้เด็กที่คลอดมีน้ำหนักตัวลดลง

ผลต่อโอกาสตั้งครรภ์

Wilcox และคณะ (2531) รายงานในสตรี 104 รายที่ประสงค์จะตั้งครรภ์ว่า สตรีที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนเทียบเท่ากับการดื่มกาแฟวันละ 1 ถ้วยจะทำให้ตั้งครรภ์ยากกว่าสตรีที่ไม่ดื่มเครื่องดื่มเหล่านี้ แต่จากการวิเคราะห์ข้อมูลในรายงานดังกล่าวพบว่า สตรีที่เข้าร่วมในการศึกษามีจำนวนมากที่ไม่เคยผ่านการตั้งครรภ์มาก่อน จึงอาจเป็นไปได้ที่สตรีเหล่านั้นเป็นผู้ที่ตั้งครรภ์ยากอยู่แล้ว นอกจากนั้น ยังมีการควบคุมตัวแปรอื่นๆไม่รัดกุมเพียงพออีกด้วย Christianson และคณะ (2532), William และคณะ (2533), Hatch และ Bracken (2536) รายงานในทำนองเดียวกันว่าการดื่มกาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนจะทำให้ตั้งครรภ์ยากขึ้น

อย่างไรก็ตาม การศึกษาอย่างรัดกุมในระยะหลังโดยนักวิจัยหลายกลุ่มพบว่า การดื่มเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนไม่ทำให้ตั้งครรภ์ยากขึ้น (Joesoef และคณะ, 2533; Olsen, 2534) แต่การสูบบุหรี่ของมารดาเป็นสาเหตุสำคัญของการตั้งครรภ์ยาก (Olsen, 2534)

ผลของแคฟเฟอีนต่อการแท้งบุตร

Mau และ Netter (2517), Srisuphan และ Bracken (2529) และ Furuhashi (2528) พบว่าการดื่มกาแฟหรือการดื่มเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนจะเพิ่มอุบัติการณ์ของการแท้งบุตร อย่างไรก็ตาม Furuhashi (2528) ชี้ให้เห็นว่าความแตกต่างของสถานภาพทางเศรษฐกิจและสังคมนั้นอาจมีความสำคัญมากกว่าผลที่เกิดจากการดื่มกาแฟ

ในทางตรงข้าม มีรายงานป้องกันว่าการดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 6 ถ้วย (Streissguth และคณะ, 2523), มากกว่าวันละ 4 ถ้วย (Linn และคณะ, 2525; Watkinson และ Freid 2528), มากกว่าวันละ 10 ถ้วย (Armstrong และคณะ, 2535), และในปริมาณพอสมควร (Mills และคณะ, 2536) ไม่ทำให้อัตราการแท้งบุตรสูงขึ้นกว่าปกติ

ประเด็นที่สำคัญและมักจะถูกละเลยและไม่ได้นำมาพิจารณาอย่างเพียงพอคือข้อเสนอของ Morrison (2527) ว่า ผู้ที่ดื่มกาแฟมากมักจะเป็นผู้ที่สูบบุหรี่และดื่มสุราจัด และบางรายยังอาจสูบบุหรี่ด้วย แต่การดื่มสุรา การสูบบุหรี่และการสูบบุหรี่เป็นพฤติกรรมที่สังคมไม่ค่อยยอมรับหรือเป็น พฤติกรรมที่ผิดกฎหมาย การศึกษาที่อาศัยการสัมภาษณ์หรือกรอกแบบสอบถามนั้น ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอาจบอกข้อมูลการดื่มสุราและการสูบบุหรี่น้อยกว่าความเป็นจริง และอาจไม่เปิดเผยข้อมูลการสูบบุหรี่เลย จึงทำให้ดูเหมือนว่าการดื่มกาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนในระหว่างการตั้งครรภ์เป็นสาเหตุของการคลอดทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่าปกติรวมทั้งการทำให้เกิดทารกเกิดความผิดปกติต่างๆ โดยที่ความเป็นจริงแล้วมีหลักฐานมากมายที่แสดงว่าการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ และการสูบบุหรี่เป็นอันตรายต่อสุขภาพของมารดาและทารกในครรภ์มากกว่าการดื่มกาแฟและเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ทารกเกิดความพิการหรือเกิดความผิดปกติต่างๆ เช่น น้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ สติปัญญาต่ำ และการเจริญเติบโตหลังคลอดช้าลง หรือทำให้มารดาตั้งครรภ์ยากขึ้น รวมทั้งอาจทำให้แท้งบุตรได้

ระบบกระดูก

ผลต่อสมดุของแคลเซียม

Heaney และคณะในปี 2525 พบว่าการได้รับคาเฟอีนในขนาดเฉลี่ยวันละ 350 มิลลิกรัมทำให้สมดุของแคลเซียมของร่างกายลดต่ำกว่าผู้ที่ไม่ได้รับคาเฟอีนเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม ในปี 2530 Heaney รายงานค้านกับรายงานเดิมในปี 2525 ว่าการดื่มกาแฟวันละ 1-4 ถ้วยไม่มีผลต่อภาวะสมดุของแคลเซียมในร่างกาย และเชื่อว่าผลของการดื่มกาแฟที่ลดภาวะสมดุของแคลเซียมที่รายงานก่อนหน้านี้เกิดจากการที่บุคคลเหล่านั้นดื่มนมหรือได้รับแคลเซียมในปริมาณที่น้อยเกินไป ในปี 2532 Smith และคณะพบว่าการดื่มน้ำอัดลมโคล่าที่เทียบเท่ากับคาเฟอีนประมาณวันละ 260 มิลลิกรัม ไม่เปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในเลือดและไม่เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ในปี 2533 Barger-Lux และคณะซึ่งเป็นนักวิจัยกลุ่มเดียวกับ Heaney รายงานว่าคาเฟอีนในขนาดวันละ 400 มิลลิกรัมไม่ทำให้เกิดการเสียสมดุของแคลเซียมแต่อย่างใด ในปี 2535 Cooper และคณะรายงานว่าคาเฟอีนไม่เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะในสตรีทั้งวัยก่อนหมดประจำเดือนและหลังหมดประจำเดือนแล้ว ในปีเดียวกัน Hasling และคณะได้รายงานว่าในสตรีที่มีกระดูกเปราะบาง คาเฟอีนไม่เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ในปี 2537 Harris และ Dawson-Hughes รายงานในทำนองเดียวกันว่า คาเฟอีนไม่เพิ่มการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะในสตรีวัยหมดประจำเดือน ปกติการเสียสมดุของแคลเซียมเพียงเล็กน้อยแก้ไขได้โดยการได้รับแคลเซียมจากอาหารเพิ่มขึ้น (Holbrook และคณะ

ปี 2531, Recker และคณะ ปี 2535, Reid และคณะ ปี 2536 และ Barrett-Connor และคณะ ปี 2537)

ผลต่อมวลของกระดูก

นักวิจัยส่วนใหญ่พบว่า การดื่มกาแฟหรือดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟอีนไม่ทำให้อาสาสมัครสตรีและสตรีวัยหมดประจำเดือนมีมวลของกระดูกลดลง (Eliel และคณะ, 2526; Daniell, 2526; Lindsay และคณะ, 2529; Picard และคณะ, 2531; Wardlaw, 2531; Hansen และคณะ, 2534)

ผลต่อความหนาแน่นของกระดูก

Yano และคณะ (2528) พบว่า การดื่มกาแฟทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลง Hernandez-Avila และคณะ (ปี 2536) รายงานว่า การดื่มชา กาแฟ และน้ำอัลมอนด์สามารถลดความหนาแน่นของกระดูกในสตรีวัยก่อนหมดประจำเดือนและวัยกำลังหมดประจำเดือนได้

อย่างไรก็ตาม ปี 2533 McCulloch และคณะพบว่า การดื่มกาแฟไม่เกินวันละ 5 ถ้วยไม่ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลง ในปี 2534 Lloyd และคณะพบว่า สตรีที่ดื่มกาแฟมีความหนาแน่นของกระดูกไม่แตกต่างจากของสตรีที่ไม่ดื่มกาแฟ Cooper และคณะ (ปี 2535) สรุปว่า การดื่มกาแฟไม่เปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูกและไม่ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกเปราะบางเพิ่มขึ้น ในปีเดียวกัน Johansson และคณะรายงานว่าการได้รับแคลเฟอีนมากกว่าวันละ 250 มิลลิกรัมไม่เปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูกและไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลของกระดูกหรือทำให้เกิดกระดูกหักง่ายกว่าปกติ การศึกษาของ Seeman ในปี 2536 ถึงผลของแคลเฟอีนต่อความหนาแน่นของเนื้อกระดูกในฝ่าเท้า 21 คู่พบว่า แผลผู้ที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟอีนมากก็ไม่ได้มีความหนาแน่นของเนื้อกระดูกต่างไปจากแผลที่ดื่มเครื่องดื่มเหล่านี้ในปริมาณน้อย

Massey (2534), Harris และ Dawson-Hughes (2537), Barret-Conner และคณะ (2537) พบว่าถ้าสตรีวัยหมดประจำเดือนบริโภคแคลเซียมมากกว่าวันละ 800 มิลลิกรัม การดื่มกาแฟหรือการได้รับแคลเฟอีนไม่ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกลดลง

การเกิดกระดูกเปราะบางและกระดูกหัก

ในปี 2533 Kiel และคณะพบว่า การดื่มกาแฟตั้งแต่วันละ 2 ถ้วยขึ้นไปจะทำให้อุบัติการณ์ของกระดูกเชิงกรานหักเพิ่มมากขึ้นเฉพาะกับสตรีที่มีอายุระหว่าง 50-65 ปี แต่ไม่มีผลกับสตรีที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไปในขณะที่การดื่มกาแฟน้อยกว่าวันละ 2 ถ้วยจะไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงในสตรีทุกกลุ่มอายุ ในปี 2534 Hernandez-Avila และคณะพบว่า การดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟอีนมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราเสี่ยงของกระดูกหัก

อย่างไรก็ตาม มีนักวิจัยหลายกลุ่มที่ไม่พบว่า การดื่มกาแฟหรือการได้รับแคลเฟอีนทำให้เกิดกระดูกเปราะบางหรือกระดูกหักง่ายขึ้น (Daniell, 2519; Heaney, 2530; Holbrook และ

คณะ, 2531; Kreiger และคณะ, 2535; Cumming และ Klineberg, 2537; Tavani และคณะ, 2538) โดยเฉพาะถ้าสตรีเหล่านี้ได้รับแคลเซียมในปริมาณเพียงพอ

การเกิดมะเร็ง

มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

Cole (2514) เป็นรายแรกที่ยืนยันว่า การดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 4 ถ้วยเพิ่มความเสี่ยงสัมพัทธ์ของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็น 2.6 ในผู้หญิง Fraumeni และคณะ (2514) รายงานว่าการดื่มกาแฟวันละ 1-2 ถ้วยจะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเฉพาะผู้หญิงผิวดำ Wynder และ Goldsmith (2520) พบความสัมพันธ์เล็กน้อยระหว่างการดื่มกาแฟวันละ 4-6 ถ้วยกับการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเฉพาะในผู้ชาย ส่วน Mettlin และ Grahamm (2514) พบว่าการดื่มกาแฟวันละ 3 ถ้วยเพิ่มความเสี่ยงเล็กน้อยต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเฉพาะในสตรี แต่รายงานเหล่านี้พบว่าการเพิ่มอัตราเสี่ยงนี้จะไม่เพิ่มตามปริมาณการดื่มกาแฟ

Stocks (ปี 2513) สำรวจอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งชนิดต่างๆของประชากรใน 20 ประเทศพบว่า การดื่มชาหรือกาแฟไม่มีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ สำหรับรายงานในระยะหลังกลับไม่พบว่าการดื่มกาแฟเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (Sullivan, 2525; Gonzales และคณะ, 2528; Kabat และคณะ, 2529; Piper และคณะ, 2529; Risch และคณะ, 2531; Stensvold และ Jacobsen, 2537)

มะเร็งตับอ่อน

Stocks (ปี 2513) ซึ่งเป็นรายแรกที่ยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและการเกิดมะเร็งตับอ่อน และได้รับการยืนยันจาก MacMahon และคณะ (2524)

แต่ความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและการเกิดมะเร็งตับอ่อนได้รับการคัดค้านจากงานวิจัยของ Jick และ Dinan (2524), Severson และคณะ (2525), Wynder และคณะ (2526), Snowdon และคณะ (2527), Gold และคณะ (2528), Falk และคณะ (2531), Olsen และคณะ (2532), Sciallero และคณะ (2536), Stensvold (2537), Partanen และคณะ (2538)

Gorham และคณะ (2531) ได้เสนอประเด็นที่น่าสนใจซึ่งชี้ให้เห็นว่าการดื่มกาแฟอาจไม่มีผลโดยตรงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อน โดยพบว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่และดื่มกาแฟมาก มีอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับอ่อนมากเป็น 4.3 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่สูบบุหรี่แต่ไม่มีการดื่มกาแฟน้อย สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่ กาแฟจะไม่มีผลในการเพิ่มอัตราเสี่ยงนี้ เนื่องจากเป็นที่แน่ชัดแล้วว่าการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดอันหนึ่งของการเกิดมะเร็งตับอ่อนและผู้ดื่มกาแฟมากมักจะเป็นผู้ที่สูบบุหรี่จัดด้วย ดังนั้นแม้ว่าจะมีการวิเคราะห์โดยการตัดปัจจัยการสูบบุหรี่ออกแล้วก็ตาม ผลตกค้างของการสูบบุหรี่มาเป็นเวลานานอาจยังคงอยู่ จึงทำให้บางการศึกษาพบว่าการดื่มกาแฟสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับอ่อน

มะเร็งเต้านม

Lawson และคณะ (2524), Mansel และคณะ (2525) และมีรายงานอีกหลายชิ้นชี้ว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมสูงขึ้นในผู้ที่ดื่มกาแฟ แต่ความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและมะเร็งเต้านมของรายงานเหล่านี้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงว่าการดื่มกาแฟมีโอกาทำให้เกิดมะเร็งเต้านมน้อยมาก

มีรายงานอีกไม่น้อยที่ชี้ว่าการดื่มกาแฟไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเป็นมะเร็งเต้านม เช่น รายงานของ Stocks (2513), Snowdon และ Phillips (2527), Lubin และคณะ (2528), Rosenberg และคณะ (2528), Jacobsen และคณะ (2529), Schairer และคณะ (2529), Vatten และคณะ (2533) และ Smith และคณะ (2537)

มะเร็งรังไข่

Stocks (2513), Armstrong และ Doll (2518) และ Whittemore และคณะ (2531) รายงานว่าการดื่มกาแฟของประชากรจะสัมพันธ์กับอัตราการเกิดมะเร็งรังไข่อย่างมีนัยสำคัญ

Trichopoulos และคณะ (2524) รายงานว่าการดื่มกาแฟสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งรังไข่ แต่เมื่อนักวิจัยกลุ่มนี้ได้ทำการวิจัยอย่างระมัดระวังซ้ำอีก 2 ครั้งในปี 2527 กลับพบว่าการดื่มกาแฟไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งรังไข่เลย นักวิจัยอีกหลายกลุ่ม (Hartge และคณะ, 2525; Byers และคณะ, 2526; Cramr และคณะ, 2527; Miller และคณะ, 2530) พบว่าการดื่มกาแฟไม่ทำให้อัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งรังไข่สูงขึ้น

มะเร็งไต

Shennan (2516) รายงานความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการดื่มกาแฟและการเกิดมะเร็งไต แต่รายงานของ Wynder และคณะ (2517), Risch และคณะ (2531), Jacobsen และคณะ (2537) พบว่าการดื่มกาแฟไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งไต

มะเร็งกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่

มีผู้รายงานว่า การดื่มกาแฟมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ แต่ก็มีอีกหลายรายงานที่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ แต่มีรายงานมากมาย (Risch และคณะ, 2528; Heibum และคณะ, 2529; Demier และคณะ, 2533; Angudo และคณะ, 2535) พบว่าการดื่มชาไม่เพิ่มอัตราเสี่ยงการเกิดมะเร็งของกระเพาะอาหาร ในทางตรงข้าม การศึกษาทางระบาดวิทยาในประชากรจำนวนมากกลับพบว่า การดื่มกาแฟหรือชาสามารถลดอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่รวมทั้งมะเร็งกระเพาะอาหาร (Bjelke, 2515; Haenszel และคณะ, 2516; Abu-Zeid และคณะ, 2524; Jacobsen และคณะ, 2529; Jacobsen และ Thelle, 2530; La Vecchia และคณะ, 2531 และ 2532; Baron และคณะ, 2537; Yu และคณะ, 2538)

ก้อนเนื้อเต้านมชนิดไม่รุนแรง

ในปี 2522 Minton และคณะรายงานว่าผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้อไฟโบรซิสติก (fibrocystic breast disease) จะมีอาการดีขึ้นเมื่อหยุดดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนเป็นเวลา 1-6 เดือน นอกจากนี้ยังมีรายงานจากอีกหลายกลุ่มที่ให้ผลสอดคล้องกับงานวิจัยนี้ อย่างไรก็ตามงานวิจัยเหล่านี้ยังขาดการควบคุมการดำเนินการวิจัยที่ดีพอและยังไม่มีเกณฑ์ที่ดีในการวัดขนาดของก้อนเนื้อไฟโบรซิสติก งานวิจัยในระยะหลังที่มีการควบคุมและมีเกณฑ์การวัดขนาดของก้อนเนื้อไฟโบรซิสติก วัดขนาดของก้อนเนื้อไฟโบรซิสติกพบว่า การดื่มเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนไม่ทำให้เกิดก้อนเนื้อไฟโบรซิสติก (Mansel และคณะ, 2525; Marshall และคณะ, 2525; Heyden และ Muhlbaier, 2527; Lubin และคณะ, 2527; Schairer และคณะ, 2529; Allen และ Froberg, 2530;)

ดังนั้น National Research Council (2532) ประเทศสหรัฐอเมริกาจึงรายงานว่า ไม่มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือได้ว่าคาเฟอีนมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็ง ไม่ว่าจะเป็นมะเร็งชนิดใด นอกจากนั้น ในปี 2534 American Cancer Society's Medical and Scientific ได้สรุปว่า ไม่มีหลักฐานบ่งชี้เพียงพอว่าคาเฟอีนเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งในคน

การได้รับคาเฟอีนเกินขนาด

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณคาเฟอีนกับผลต่อร่างกายพบว่า คาเฟอีน 50-200 มิลลิกรัม มีผลกระทบระบบประสาททำให้สดชื่น ไม่ง่วงนอน มีความรู้สึกว่องไวแรงมากขึ้นและมีประสิทธิภาพในการทำงานเพิ่มขึ้น คาเฟอีน 200-500 มิลลิกรัม อาจทำให้ปวดศีรษะ เครียด มือสั่น และประสิทธิภาพในการทำงานลดลง ส่วนขนาดประมาณ 1000 มิลลิกรัม จะเกิดพิษอย่างเฉียบพลันที่เรียกว่า "caffeinism" ซึ่งผู้ป่วยจะมีไข้ วิตกกังวล กระสับกระส่าย พุดจาตืดขัด ควบคุมตัวเองไม่ได้ ซึมเศร้า นอนไม่หลับ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้และปัสสาวะบ่อย

พิษเฉียบพลันจากการได้รับคาเฟอีนเกินขนาด

ในปี 2534 James ได้สรุปลักษณะอาการทั่วไปของการเกิดพิษอย่างเฉียบพลันจากการได้รับคาเฟอีนเกินขนาดดังนี้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องแบบตะคริว หัวใจเต้นเร็วและผิดปกติ ใจสั่น อาจมีความดันโลหิตสูงได้กระสับกระส่าย หายใจถี่และเร็ว เกร็ง เกร็งหลังแอ่น และชักขาดสมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย เช่น มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำ อันเกิดจากการอาเจียนและปัสสาวะบ่อย

ปริมาณคาเฟอีนที่ทำให้เสียชีวิตในคนนั้น พบว่าผู้ใหญ่ประมาณ 5,000-10,000 มิลลิกรัม และในเด็กหรือเด็กเล็กประมาณ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (Curatolo และ Robertson, 2526) ซึ่งปริมาณขนาดนี้ทำให้เกิดพิษอย่างเฉียบพลันและเสียชีวิตจากการช็อคอย่างรุนแรง (Ippen และ Kolmel, 2520) น้ำท่วมปอดและปอดแฟบ หัวใจและการหายใจหยุดทำงาน (Eisele และ Reay, 2523) หัวใจเต้นผิดปกติแบบ ventricular fibrillation (McGee, 2523) ถ้าจะเปรียบเทียบปริมาณของคาเฟอีนขนาดที่ทำให้เสียชีวิตในคนให้เข้าใจง่ายขึ้น

ปริมาณ จะเท่ากับการดื่มกาแฟ 75 ถ้วย หรือชา 125 ถ้วย หรือเครื่องดื่มน้ำตาลผสมประเภทโคล่า 200 ขวดอย่างต่อเนื่องและรวดเร็ว ซึ่งในทางปฏิบัติจริงๆ คงเป็นไปได้ที่คนจะดื่มได้ขนาดนี้ ภายในช่วงเวลาสั้นๆ ดังนั้นสาเหตุการเสียชีวิตจากการได้รับแคเฟอีนเกินขนาดส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับยาที่มีส่วนผสมของแคเฟอีนเข้าไปด้วยความรู้เท่าไม่ถึงการณ์ หรืออาจเกิดจากการพยายามฆ่าตัวตาย อย่างไรก็ตาม มีรายงานการรอดชีวิตแม้ได้รับแคเฟอีนในปริมาณนี้หรือสูงกว่านี้ ทั้งนี้เนื่องจากหลังได้รับแคเฟอีนจำนวนมากเข้าไป ผู้ป่วยจะอาเจียนออกมา ทำให้ปริมาณแคเฟอีนที่จะถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายลดลง พิษของแคเฟอีนจึงลดลงและผู้ป่วยอาจรอดชีวิตได้

การเสพติด

มักมีข้อสงสัยและเป็นที่ถกเถียงกันอยู่เสมอว่า แคเฟอีนทำให้เกิดการเสพติดเช่นเดียวกับยาเสพติดหรือไม่ นักวิทยาศาสตร์และแพทย์ส่วนใหญ่มีความเห็นว่าแคเฟอีนไม่จัดเป็นสารเสพติด และแคเฟอีนไม่จัดเป็นสารเสพติดตามความหมายของ Diagnostic and Statistical Manual ของสมาคมจิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (DSM-IV, Chapter 9, Volume 4, Caffeine Withdrawal, Dependence and Abuse, John R Hughes) เนื่องจากคุณสมบัติต่างๆ ของแคเฟอีนยังห่างไกลจากเกณฑ์ของยาหรือสารเสพติดมาก เช่น (1) ฤทธิ์ในการทำให้ติดจะต่ำมาก (2) การบริโภคแคเฟอีนต่อวันไม่เพิ่มขึ้น (3) การหยุดแคเฟอีนทำได้ง่าย (4) พฤติกรรมการบริโภคแคเฟอีนไม่เป็นอันตรายต่อสังคมและไม่นำไปสู่การก่ออาชญากรรม และ (5) การบริโภคหรือการหยุดแคเฟอีนไม่เป็นอันตรายต่อสุขภาพดังที่เกิดกับยาหรือสารเสพติดอื่น อย่างไรก็ตาม ผู้บริโภคอาจติดในลักษณะของการบริโภคจนเป็นนิสัย โดยขึ้นอยู่กับปัจจัยประกอบหลายอย่าง เช่น (1) ความถนัดในการบริโภค (2) ปริมาณที่ได้รับเกิน 350 มิลลิกรัมต่อวัน (3) ความพึงพอใจในกลิ่นรส (4) ผลการกระตุ้นในการทำให้ไม่ง่วงนอน กระปรี้กระเปร่า (5) มูลเหตุจูงใจที่อยากจะใช้แคเฟอีน เช่น พฤติกรรมทางสังคม ในการรับรองแขก และ (6) อาการขาดแคเฟอีนที่ทำให้เกิดอาการหงุดหงิด อารมณ์เสีย ทำให้ต้องกลับมาบริโภคเพื่อระงับอาการเหล่านี้

การเสพติดยาหรือสารชนิดใดชนิดหนึ่ง บุคคลผู้นั้นจะมีความอยากเสพยาหรือสารนั้นอย่างรุนแรงจนกระทั่งละทิ้งกิจกรรมรวมทั้งอาชีพที่ทำอยู่หรือยอมทำทุกอย่างเพื่อให้ได้ยาหรือสารนั้นมาเสพ แม้กระทั่งการก่ออาชญากรรม และเมื่อไม่ได้เสพยาหรือสารนั้นจะมีอาการขาดยาที่รุนแรง แต่พฤติกรรมการบริโภคหรืออาการขาดแคเฟอีนมิได้รุนแรงและไม่ได้เป็นอันตรายต่อสวัสดิภาพของบุคคลอื่นหรือเป็นอันตรายต่อสุขภาพของตนเอง

ปริมาณที่ทำให้ติด

Snyder และ Lader (ปี 2529) ประเมินว่าปริมาณต่ำสุดของแคเฟอีนที่ทำให้เกิดการติดทางร่างกายขึ้นได้คือวันละประมาณ 350 มิลลิกรัม หรือเทียบเท่ากับกาแฟที่ชงแก่ปานกลางถึงเข้มข้นประมาณ 4 ถ้วย หรือเท่ากับชาประมาณ 8 ถ้วย

นอกจากการติดกาแฟอื่นแล้ว ยังอาจมีกลุ่มอาการที่เรียกว่า "caffeinism" ซึ่งเกิดจากการที่ได้รับกาแฟในปริมาณสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน และได้กล่าวถึงอาการนี้มาแล้วในส่วนของการได้รับกาแฟเกินขนาด

บทสรุป

กาแฟเป็นสารกระตุ้นที่มีการบริโภคมากที่สุดในโลกในรูปของกาแฟ ชา ช็อกโกแลต โกโก้ เครื่องดื่มประเภทโคล่า และยังมีที่ใช้เป็นยาด้วย กาแฟเป็นสารที่ได้รับการวิจัยมากที่สุดอีกด้วย แม้จะมีรายงานว่ากาแฟอาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพได้ แต่มีรายงานจำนวนมากที่ชี้ว่าการบริโภคกาแฟในปริมาณพอสมควรไม่เป็นอันตรายต่อสุขภาพ โดยเฉพาะถ้าผู้บริโภคไม่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น ต่อมสุรา สูบบุหรี่ ออกกำลังไม่เพียงพอ มีโรคอื่นอยู่ก่อน รับประทานอาหารไม่ถูกสุขลักษณะ เป็นต้น นอกจากนั้น กาแฟไม่จัดเป็นสารเสพติดตามเกณฑ์ของ DSM-IV อย่างไรก็ตาม มีข้อเสนอว่าไม่ควรบริโภคกาแฟเกินวันละ 350-450 มิลลิกรัมต่อวัน และสตรีที่ตั้งครรภ์ควรระมัดระวังหรือหลีกเลี่ยงการบริโภคกาแฟ

เอกสารอ้างอิง

1. Abu-Zeid HA, Choi NW, Hsu PH. Am J Epidemiol 1981; 114:442.
2. Ahola I, Jauhiainen M, Aro A. J Intern Med 1991; 230:293-7.
3. Allen SS, Froberg DG. Surgery 1987; 101:720-30.
4. American Cancer Society's Medical and Scientific Committee. Cancer J Clin 1991; 41: 334-8.
5. American Medical Association's council on Scientific Affairs. Caffeine labeling, a report on dietary caffeine. JAMA 1984; 252:803-6.
6. Armstrong B, Doll R. Int J Cancer 1975;
7. Armstrong BG, McDonald AD, Sloau M. Am J Pub Hlth 1992; 82:85-90.
8. Arnesen E, Forde OH, Thelle DS. Coffee and serum cholesterol. Br Med J 1984; 288:1960.
9. Aro A, Tuomilehto J, Kostianen E, Uusitalo U, Pietinen P. Metabolism 1987; 36:1027-30.
10. Avogaro P, Capri C, Pais M, Cazzolato G. Israel J Med Sci 1973; 9:114-7.
11. Bak AA, Grobbee DE. N Engl J Med 1989; 321:1432-7.
12. Bak AAA, Grobbee DE. Am J Clin Nutr 1991; 53:971-5.
13. Barger-Lux MJ, Heaney RH, Stegman MR. Am J Clin Nutr 1990; 52:722-5.
14. Baron JA, Gerhardsson de Verdier M, Ekblom A. Cancer Epidemiol 1994; 3:565-70.
15. Barr HM, Streissguth AP. Neurotoxicol Teratol 1991; 13:441-8.
16. Barrett-Conner E, Chang JC, Eldelstein SL. JAMA 1994; 271:280-3.
17. Battig K, Welzel H. Caffeine, Coffee and Health. Garattini S. ed., Raven Press, New York, 1993; 213-53.
18. Bjelke E. Lancet 1972; 2:1116-7.
19. Bona K, Arnesen E, Thelle DS, Forde OH. Br Med J 1988; 297:1103-4.
20. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Lancet 1972; 2:1278-81.
21. Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, Peacock JL, Stewart CM. Br Med J 1989; 298:795-801.
22. Byers T, Marshall J, Graham S, Mettlin C, Swanson MA. J Natl Cancer Inst 1983; 71:681-6.
23. Cole P. Lancet 1971; 1:1335-7.
24. Cramer DW, Welch WR, Hutchison GB, Willet W, Scully RE. Obst Gynecol 1984; 833-8.
25. Caan BJ, Goldhaber MK. Am J Pub Hlth 1989; 79:1299-300.
26. Casiglia E, Spolaore P, Giuocchi G, Ambrosio GB. Eur J Epidemiol 1993; 9: 293-7.
27. Chelsky LB, Cutler GE, Griffith K, Kron J, McClelland JH, McNulty JH. Caffeine and ventricular arrhythmias. JAMA 1990; 264:2236-40.
28. Christianson RE, Oechsli FW, van den Berg BJ. Lancet 1989; 1: 378.
29. Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, et al. J Bone Min Res 1992; 7:465-71.
30. Corrao G, Lopor Ar, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, Arico S, di Orio F. Eur J Epidemiol 1994; 10: 657-64.

31. Cumming RG, Klineberg R. *Am J Epidemiol* 1994; 139:493-503.
32. Curatolo PW, Robertson D. *Ann Intern Med* 1983; 98:641-53.
33. Daniell HW. *Arch Int Med* 1976; 136:298-304.
34. Dawber TR, Kannel WB, Gordon T. *N Engl J Med* 1974; 291:871-4.
35. Eggertsen R, Andreasson A, Hedner T, Katlberg BE, Hansson L. *J Intern Med* 1993; 233:351-5.
36. Eisele JW, Reay DT. *JAMA* 1980; 244:
37. Eliel LP, Smith LC, Ivey JL, Baylink DJ. *Calcif Tissue Int* 1983; 35 (suppl): 669 (abstr).
38. Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF. *Am J Epidemiol* 1988; 128:324-36.
39. Forde OH, Knutson SF, Arnesen E, Thelle DS. *Br Med J* 1985; 290:893-5.
40. Fotherby MD, Ghandi C, Haigh RA, Macdonald IA, Potter JA. *Cardiol Elderly* 1994; 2:499-503.
41. Fraumeni JF, Scotto J, Dunham LJ. *Lancet* 1971; 2:1204.
42. Freestones S, Ramsay LE. *Am J Med* 1982; 73: 348-53.
43. Freid PA, O'Connell CM. *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9:79-85.
44. Furahashi N, Sato S, Suzuki M. *Gynecol Obstet Invest* 1985; 19: 187-91.
45. Gold EB, Gordis L, Diener MD, Selter R, Boitnott JK, Bynum TE, Hutcheon DF. *Cancer* 1985; 55:460-7.
46. Gonzales CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Castejon J, Estrada A, Garcia-Mila M Gili P, Huguet M, Serrat M, Soler F, Rodriguez C. *Cancer* 1985; 55:2031-4.
47. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Benenson, AS, Cottrell L. *Western J Med* 1988; 148:48-53.
48. Grobbee DE, Rimm EB, Giovannuci E, Colditz G, Stampfer M, Willet W. *N Engl J Med* 1990; 323:1026-32.
49. Gyntelberg F, Hein HO, Suadicani P, Sorensen H. *J Intern Med* 1994; 236:
50. Haenszel W, Berg JW, Segi M, Kurihara M, Locke FB. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51:1765-79.
51. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. *Osteoporosis Int* 1991; 1:95-102.
52. Harris SS, Dawson-Hughes B. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:573-8.
53. Hartge P, Hoover R, West DW, Lyon JL. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70:1021-6.
54. Haslam DR. *Br J Psychol* 1967; 58:139-42.
55. Hatch EE, Bracken MB. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1082-92.
56. Heaney RP. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 50:833-46.
57. Heaney RP, Gallagher JC, Johnston CC, et al. *Am J Clin Nutr* 1982; 36:986-1013.
58. Heckers H, Gobel U, Kleppel U. *J Intern Med* 1994; 235:192-3.
59. Henekens CH, Drolette ME, Jesse MJ, Davies JE, Hutchinson, GB. *N Engl J Med* 1976; 294:633-6.
60. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:157-63.
61. Heyden S, Muhlbaier LH. *Surgery* 1984; 96:479-84.
62. Heyden S. *Caffeine, Coffee, and Health*. Garattini S. ed. New York, Raven Press. 1993; 177-94.
63. Heyden S, Tyroler HA, Heiss G, Hammes CG, Bartel A. *Arch Intern Med* 1978; 138:1472-5.
64. Hofman A, Van Laar A, Klein F, Vackenberg HA. *N Engl J Med* 1983; 309:1248-9.
65. Holbrook TL, Barret-Connor E, Wingard DL. *Lancet* 1988; 2:1046-9.
66. Hughes JR. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*. 4th ed. (DSM-IV), American Psychiatric Association. Washington, D.C., 1994.
67. Ippen H, Kolmel K. *Dtsch Med Wochenschr* 1977; 1851.
68. Jacobsen BK, Bjelke E, Kvale G, Heuch I. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76:823-31.
69. Jacobsen BK, Thelle DS. *Acta Med Scand* 1987; 222:215-21.
70. James JE. *Caffeine and Health*. Great Britain: Galliardo, 1991: 68-9.
71. Jick H, Dinan BJ. *Lancet* 1981; 1:92-3.
72. Jick K, Miettinen OS, Nepp RK, Shapiro S, Heinonen OP, Slone D. *N Engl J Med* 1973; 289:63-7.
73. Joesoef MR, Beral V, Roffs RT, Aral SO, Cramer DW. *Lancet* 1990; 335: 136-7.
74. Johansson C, Mellstrom D, Lerner U, et al. *Age Aging* 1992; 21:20-6.
75. Kawachi I, Willet WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE. *Arch Intern Med* 1996; 156: 521-5.
76. Kabat GC, Dieck GS, Wynder EL. *Cancer* 1986; 57:362-7.
77. Kahn HA, Phillips RI, Snowdon DA, Choi W. *Am J Epidemiol* 1984; 119:775-87.
78. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PWF. *Am J Epidemiol* 1990; 132:675-84.
79. Kirchoff M, Torp-Pedersen C, Hougaard K, Jacobsen TJ, Sjol A, Munch M, Tingleff J, Jotgensen T, Schroll M, Olsen ME. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:469-74.
80. Klastsky AL, Armstrong MA. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1248-57.
81. Klastsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 375-81.
82. Klastsky AL, Friedman GD, Siegelau AB. *JAMA* 1973; 226:540-3.

83. Klag MJ, Mead LA, LaCroix AZ, Wang N, Coresh J, Liang K, Pearson TA, Levine DM. *Ann Epidemiol* 1994; 4:425-33.
84. Kono S, Shinchi K, Imanishi K, Todoroki I, Hatsuse K. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 723-7.
85. Kovar MG, Fulwood R, Feinleib M. Letter to Editor. *N Engl J Med* 1983; 309:1249
86. Kreiger N, Gross A, Hunter G. *Int J Epidemiol* 1992; 21:953-8.
87. Kurppa K, Holmberg PC, Kuosma E, Saxen L. *Am J Public Health* 1983; 73: 1397-9.
88. LaCroix AZ, Mead LA, Liang KY, Thomas CB, Pearson TA. *N Engl J Med* 1986; 315:977-82.
89. Lancaster T, Muir J, Silagy C. *J Royal Soc Med* 1994; 87:506-7.
90. Lang T, Degoulet P, Aime F, Fouriand C, Jacquinet-Salord MC, Laprugne J, Main J, Oeconomos J, Phalente J, Prades A. *Am J Cardiol* 1983; 52:1238-42.
91. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. *JAMA* 1984; 251:1171.
92. La Vecchia C, Gentile A, Negri E, Parazzini F, Franceschi S. *Am J Epidemiol* 1989; 139:481-5.
93. La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Gentile A, Tavani A. *Ann Epidemiol* 1993; 6:601-4.
94. Lawson DH, Jick H, Rothman KJ. *Surgery* 1981; 90:801-3.
95. Lindahl B, Johansson I, Huhtasaari F, Hallmans G, Asplund K. *J Intern Med* 1991; 230:299-305.
96. Lindsay R, Herrington BS, Tohme J. *J Bone Miner Res* 1986; 1 (Suppl):248 (abstr).
97. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. *N Engl J Med* 1982; 306:141-5.
98. Lloyd T, Schaeffer JM, Walker MA et al. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1005-10.
99. Lubin JH, Wax Y, Black M, Funaro M, Shitrit A. *JAMA* 1985; 253:2388-92.
100. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. *N Engl J Med* 1981; 304:630-3.
101. Mansel RE, Webster DJT, Burr M, Leger S. *Br J Surgery* 1982; 69:295-6.
102. Marshall J, Graham S, Swanson M. *Am J Public Health* 1982; 72:610-2.
103. Martin TR, Bracken MB. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 813-21.
104. McCulloch RG, Bailey DA, Houston CS, Dodd BL. *Can Med Assoc J* 1990; 142:221-7.
105. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. *Am J Pub Hlth* 1992; 82: 87-90.
106. McGee MB. *J Forens Sci* 1980; 25: 29.
107. Mettlin C, Graham S. *Am J Epidemiol* 1979; 110:255-263.
108. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. *J Clin Pharmacol Ther* 1994; 56(5): 576-86.
109. Mills JL, Holmes LB, Aarons JH, et al. *JAMA* 1993; 269:593-7.
110. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Schottenfeld D, Lewis J, Stolley PD, Ronshein N, Shapiro S. *Int J Epidemiol* 1987; 16:13-7.
111. Minton JP, Abou-Issa H, Reiches N, Roseman JM. *Surgery* 1981; 90:229-304.
112. Mosqueda-Garcia R, Robertson D, Robertson RM. *Caffeine, Coffee, and Health*. Garattini S. ed. New York, Raven Press. 177-94.
113. Muehlbach M, Walsh JK. *Sleep* 1995; 18:22-9.
114. Murray SS, Bjelke E, Gibson, RW, Schuman LM. *Am J Epidemiol* 1981; 113:661-7.
115. Myers MG. *Ann Intern Med* 1991; 114:147-50.
116. Myers MG, Harris L. *Can J Cardiol* 1990; 6:95-8.
117. National Research Council. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington, D. C.: National Academy Press, 1989.
118. Newby DE, Neilson JMM, Jarvic DR, Boon NA. *Heart* 1996; 76:355-7.
119. Nilssen O, Forde OH, Brenn T. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 318-26.
120. Oberman Z, Harell A, Herzberg M, Hoerer E, Jaskolka H, Laurian L. *Israel J Med Sci* 1975; 11: 33-6.
121. Olsen J. *Am J Epidemiol* 1991; 133:734-9.
122. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM. *Am J Public Health* 1989; 79:1016-9.
123. Olsen J, Overvad K, Frische. *Epidemiology* 1991; 2:370-4.
124. Orchard T, Donahue RP, Stein EA, Kuller LH. *Prev Med* 1987; 16:796-802.
125. Partanen T, Hemminki K, Vainio H, Kauppinen T. *Prevent Med* 1995; 24:213-6.
126. Paul O, Leper MH, Phelan WH, et al. *Circulation*. 1963; 28:20-31.
127. Paul O, MacMillan A, McKean H, Park H. *Lancet*. 1968; 2:1049-51.
128. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. *J Epidemiol Comm Hlth* 1991; 127-34.
129. Periti M, Salvaggion A, Quaglia G, Di Marzio L. *Clin Sci* 1987; 72:443-7.
130. Picard D, Ste-Marie LG, Coutu D, et al. *Bone Miner* 1988; 4:299-309.
131. Pietinen P, Aro A, Tuomilehto J, Uusitalo U, Korhonen H. *Int J Epidemiol* 1990; 19:586-90.
132. Piper JM, Matanoski GM, Tonascia J. *Am J Epidemiol* 1986; 123:1033-42.

- 133.Prineas RJ, Jacobs DR, Cros RS, Blackburn H. *J Chronic Dis* 1980; 33:67-72.
- 134.Recker R, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. *JAMA* 1992; 268:2043-8.
- 135.Reid IR, Ames RW, McEvans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. *N Engl J med* 1993; 328:460-4.
- 136.Risch HA, Burch D, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR. *Am J Epidemiol* 1988; 127:1179-91.
- 137.Robertson D, Hollister AS, Kincaid D, Workman R, Goldberg MR, Tung C, Smith B. *Am J Med* 1984; 77:54-60.
- 138.Rosenberg L, Stone D, Shapiro S, Kaufman DW, Stolley PD, Miettinen OS. *Am J Epidemiol* 1980; 111:675-81.
- 139.Rosenberg L, Werler MM, Kaufman DW, Shapiro S. *Am J Epidemiol* 1987; 126:147-9.
- 140.Rosengren A, Wilhelmsen L. *J Intern Med* 1991; 230:67-71.
- 141.Ryu JE. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8:355-63.
- 142.Schairer C, Brinton LA, Hoover RN. *Am J Epidemiol* 1986;124:603-11.
- 143.Seeman E. Proceedings of the 7th International Caffeine Workshop. Santorini, Greece; June 13-17,1993.
- 144.Severson RK, Davis S, Polissar L.*Br Med J* 1882; 285:214
- 145.Shelkelle RB, Shryock AM, Paul O. *N Engl J Med* 1981; 304:65-70.
- 146.Shennan DH. *Br J Cancer* 1973; 28:473.
- 147.Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susser M. *Epidemiology* 1995; 6: 115-20.
- 148.Smith S, Swain J, Brown EM, Wyshak G, Albright S, Ravnikar VA, Schiff I. *Arch Intern Med* 1989; 149:2517-9.
- 149.Smith SJ, et al. *Br J Cancer* 1994; 70:112-9.
- 150.Snowdon DA, Phillips RL. *Am J Public Health* 1984; 74:820-3.
- 151.Snyder SH, Lader MH. Caffeine: The Most Popular Stimulant. 1986.
- 152.Stensvold I, Jacobsen BK. *Cancer Causes Control* 1994; 5:401-8.
- 153.Stensvold I, Tverdal A, Foss OP. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 877-84.
- 154.Stocks P. *Br J Cancer* 1970; 24:215-25.
- 155.Streissguth AP, Barr HM, Martin DC, Herman CS. *Alcoholism (NY)* 1980; 4: 152-64.
- 156.Sullivan JW. *J Urol* 1982; 128:281-3.
- 157.Sung BH, et al *Am J Hypertension* 1994; 7:755-8.
- 158.Tachmes LT, Fernandes RJ, Sackuer MA. *Chest* 1978; 74:243-6.
- 159.Tavani A, Negri E, La Vecchia C. *Prev Med* 1995; 24:396-400.
- 160.Thelle DS, Arnesen E, Forde OH. The Trosno Heart Study : Does coffee raise serum cholesterol? *N Engl J Med* 1983; 308:1454-7.
- 161.Thelle DS, Heyden S, Fodor JG. *Atherosclerosis* 1987; 67:97-103.
- 162.Trichopoulos D, Papapostolou M, Polychronopoulou A. *Int J Cancer* 1981; 28:691-3.
- 163.Tverdal A, Stensvold I, Solvoll K, Foss OP, Lund-Larsen P, Bjartveit K. *Br Med J* 1990; 300:566-9.
- 164.van den Berg BJ. *The Epidemiolgy of Prematurity*. Reed DM, Stanley FJ, eds. Baltimore: Urban and Schwarzenberg. 1977; 157-176.
- 165.van Dusseldorp M, Katan MB, van Vliet T, Demacker PNM, Stalenhoef AFH.*Atheroscler Thromb* 1991; 11:586-93.
- 166.van Leer EM, Seidell J, Krombout D. *Epidemiology* 1994; 5:576-82.
- 167.van Rooij J, van der Stegen GHD, Schoemaker RC, Kroon C, Burggraaf J, Hollaar L, Vroon TFFP, Smelt AHM, Cohen AF. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1277-83.
- 168.Vatten LJ, Solvoll K, Loken EB. *Eur J Cancer* 1990; 62:267-70.
- 169.Wardlaw G. *J Am Diet Assoc* 1988; 88:17-22.
- 170.Watkinson B, Fried PA. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1985; 7: 9-17.
- 171.Welin L, Svardsudd K, Tibblin G, Wilhelmsen L. *Coffee and Health, Banbury Report 17*. McMahon B, Sugimura T, eds. Cold Spring Harbor Laboratory, New York. 1984; 219-29.
- 172.Weusten-van de Wouw MPME, Katan MB, Viano R, et al. *J Lipid Res* 1994; 35:721-33.
- 173.Whitsett YL, Manion CV, Christensen HD. *Am J Cardiol* 1984; 53:918-22.
- 174.Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS, Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, Jung DL, Ballon S, Hendrickson M. *Am J Epidemiol* 1988; 128:1228-40.
- 175.Wilcox A, Weinberg C, Baird D. *Lancet* 1988; 2: 1453-5.
- 176.Wilhelmsen L, Tibblin G, Elmfeldt D, Wedel H, Werko L. *Acta Med Scand* 1977; 201: 547-52.
- 177.Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Rosner BA, Speizwe FE, Hennekens CH. *JAMA* 1996; 275:453-62.
- 178.Williams MA, Monson RR, Goldman MB, Mittendorf R, Ryan KJ. *Lancet* 1990; 335: 1603.

179. Wilson PWF, Garrison RJ, Kannel WB, McGee DL, Castelli EP. Arch Intern Med 1989; 149:1169-72
180. Wynder EL, Goldsmith R. Cancer 1977; 40:1246-68
181. Wynder EL, Hall NEL, Polansky M. Cancer Res 1983; 43:3900-6.
182. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF. J Natl Cancer Inst 1974; 53:1619-34.
183. Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, et al. Am J Clin Nutr 1985; 42:877-88.
184. Yano K, Reed DM, MacLean CJ. N Engl J Med 1987; 316:946.
185. Yano K, Rhoads GG, Kagan A. N Engl J Med 1977; 297:405-9.
186. Yu G, Hsieh C, Wang L, Yu S, Li X, Jin T. Cancer Causes Control 1995; 6:532-8.

SY4. เครื่องดื่มที่ผสมแคลเฟเฟอิน

ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล

รองเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

1. สถานภาพ

เครื่องดื่มที่ผสมแคลเฟเฟอิน หมายถึง เครื่องดื่มในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิทที่ทำจากส่วนผสมที่ไม่ใช่ ผลไม้ พืช หรือผัก และมีการเติมแคลเฟเฟอินในปริมาณไม่เกินที่กำหนดไว้

ปัจจุบันเครื่องดื่มที่ผสมแคลเฟเฟอินจัดเป็นอาหารควบคุมเฉพาะตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 62 (พ.ศ.2524) เรื่อง เครื่องดื่มในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท โดยมีส่วนประกอบที่สำคัญ ได้แก่ น้ำตาล แคลเฟเฟอิน วิตามิน สารกลูโคไลแลคโตน เทารีน อินโนซิтол เป็นต้น

2. การควบคุมผลิตภัณฑ์

2.1 ผู้ผลิต ผู้นำเข้า เครื่องดื่มที่ผสมแคลเฟเฟอิน จะต้องขออนุญาตผลิตอาหารและขอขึ้นทะเบียนตำรับอาหาร ตามประกาศฯ ฉบับที่ 62 (พ.ศ. 2524) เรื่อง เครื่องดื่มในภาชนะบรรจุที่ปิดสนิท และตามข้อกำหนดเรื่องปริมาณแคลเฟเฟอิน (ไม่เกิน 50 มิลลิกรัมต่อหน่วยบรรจุ) เมื่อได้รับอนุญาตแล้วจึงจะผลิต/นำเข้าได้

2.2 ข้อกำหนดการแสดงคำเตือนบนฉลาก ต้องระบุข้อความที่ฉลากว่า “ห้ามดื่มเกินวันละ 2 ขวด เพราะหัวใจจะสั่น นอนไม่หลับ เด็กและสตรีมีครรภ์ไม่ควรดื่ม ผู้ป่วยปรึกษาแพทย์ก่อน” ด้วยตัวอักษรเส้นทึบสีแดง ขนาดความสูงไม่น้อยกว่า 2 มิลลิเมตร ในกรอบสี่เหลี่ยมพื้นที่ขาว สีของกรอบตัดกับสีของพื้นฉลาก

3. การควบคุมการส่งเสริมการขาย

การควบคุมการโฆษณา ผู้ใดประสงค์จะโฆษณาคุณประโยชน์ คุณภาพ หรือสรรพคุณของอาหารทางวิทยุกระจายเสียง วิทยุโทรทัศน์ ทางฉายภาพ ภาพยนตร์ หรือทางหนังสือพิมพ์ หรือสิ่งพิมพ์อื่น หรือด้วยวิธีอื่นใด เพื่อประโยชน์ในทางการค้าต้องนำเสียง ภาพ ภาพยนตร์ หรือข้อความที่จะโฆษณาดังกล่าวนั้นให้ผู้อนุญาตตรวจพิจารณาก่อน เมื่อได้รับอนุญาตแล้วจึงจะโฆษณาได้ หลักเกณฑ์การโฆษณาเครื่องดื่มที่ผสมแคลเฟเฟอิน มีดังนี้

การโฆษณาเครื่องดื่มที่ผสมแคลเฟเฟอิน

1.1 ต้องแสดงคำเตือน “โปรดอ่านคำเตือนในฉลากก่อนดื่ม” ทางทุกสื่อโฆษณา ทั้งในส่วนภาพและเสียง โดยอ่านและฟังได้ชัดเจน

1.2 ห้ามโฆษณาในลักษณะการแถมพกดหรือให้รางวัลด้วยการเสี่ยงโชคหรือมีการให้ของแถม

- 1.3 ห้ามใช้นักมวยหรือผู้ใช้แรงงานเป็นผู้แสดงแบบโฆษณา (Presenter) เช่น กรรมการคนขับรถบรรทุก ชาวประมง เป็นต้น
- 1.4 ห้ามสื่อความหมายที่อาจก่อให้เกิดความเข้าใจผิดเกี่ยวกับทัศนคติ หรือคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ได้แก่
 - ตีแล้วเพิ่มกำลังงาน หรือมีพลัง
 - ตีแล้วทำงานได้มากขึ้นโดยไม่รู้จักเหนื่อย
 - ตีแล้วทำให้ตื่นทันที ไม่่วงนอน หรือตื่นอยู่ตลอดเวลา
- 1.5 ห้ามชักจูงหรือโน้มน้าวให้ซื้อหรือบริโภค ได้แก่
 - แสดงภาพยกขวดขึ้นดื่ม
 - ชักชวนให้ซื้อหรือบริโภคเพื่อนำรายได้บริจาคเป็นสาธารณกุศล

นอกจากนี้ ห้ามมิให้ผู้ใดโฆษณาคุณประโยชน์ คุณภาพ หรือสรรพคุณของอาหารอันเป็นเท็จ หรือเป็นการหลอกลวงให้เกิดความหลงเชื่อโดยไม่สมควร

4. การสำรวจพฤติกรรมการบริโภคเครื่องดื่มผสมกาแฟเย็น

การสำรวจพฤติกรรมการบริโภคเครื่องดื่มผสมกาแฟเย็นในประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษาและวิเคราะห์สภาพปัญหาการบริโภคเครื่องดื่มผสมกาแฟเย็นในประเด็นต่างๆ เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการกำหนดแนวทางมาตรการการควบคุมกำกับดูแลที่เหมาะสม และเป็นธรรมต่อทุกฝ่าย ส่วนวิธีการในการดำเนินการโดยการเก็บข้อมูลจากประชากรกลุ่มอาชีพต่างๆ จำนวน 4809 คน ทั้งกรุงเทพฯ และส่วนภูมิภาค โดยเลือกจังหวัดจากแต่ละเขตสาธารณสุข 12 เขต เขตละ 1 จังหวัด การกำหนดขนาดตัวอย่างในบางกลุ่มเป็นพิเศษ เช่น เพศชาย กลุ่มอาชีพขนส่ง ฯลฯ ตัวอย่างข้อมูลได้จากเขตเมือง 13 แห่ง 108 หมู่บ้าน ใน 36 อำเภอ กระจายทั่วประเทศ โครงการนี้ดำเนินการโดยความร่วมมือของสถาบันวิจัยโภชนาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และสำนักงานสาธารณสุขจังหวัด 12 จังหวัด ดำเนินการในเดือนพฤษภาคม 2536

ผลการสำรวจข้อมูลสรุปได้ว่าผู้บริโภคส่วนใหญ่เป็นชาย โดยอัตราการบริโภคของผู้ชายสูงกว่าผู้หญิงเกือบ 3 เท่า ผู้ที่มีการศึกษาจะบริโภคต่ำกว่าอย่างชัดเจน กลุ่มอาชีพใช้แรงงานโดยเฉพาะกลุ่มอาชีพขนส่งจะมีการบริโภคสูงมาก (ร้อยละ 42.6) โดยมีการบริโภคทุกวัน สูงกว่ากลุ่มกรรมกร/ลูกจ้าง (ร้อยละ 20.8) มากกว่า 2 เท่า และสูงกว่ากลุ่มข้าราชการ/นักวิชาชีพ/นักบริหาร (ร้อยละ 3.4) มากกว่า 12 เท่า ส่วนปริมาณการบริโภค สํารวจพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้บริโภคทุกวัน บริโภคเกินกว่าวันละ 2 ขวด และร้อยละ 1.92 บริโภคตั้งแต่วันละ 2 ขวดขึ้นไป พฤติกรรมการบริโภคประมาณ 1 ใน 5 ของผู้บริโภค บริโภคผสมกับเครื่องดื่มอื่นๆ เช่น เหล้าหรือเบียร์และกลุ่มผู้บริโภคกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่กินไม่บ่อยนัก เหตุผลและแรงจูงใจในการบริโภคที่สำคัญพบว่าเป็นการบริโภคเพื่อให้มีแรงและแก้่วงนอน

เนื่องจากการศึกษาพฤติกรรมการบริโภคพบว่า ประชาชนจำนวนมากโดยเฉพาะผู้มีการศึกษาระดับต่ำและผู้มีรายได้ต่ำ ยังมีความเข้าใจคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง โดยมีเหตุผลใน

การบริโภคและเชื่อว่าเครื่องดื่มประเภทนี้ ทำให้มีแรงทำงาน และมีบางส่วนยังบริโภคเกินกว่าคำแนะนำของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การให้ความรู้ และข้อมูลที่ถูกต้องอย่างทั่วถึงจะเป็นประโยชน์ต่อผู้บริโภคและเกิดความเป็นธรรมในการตัดสินใจบริโภคภายใต้ระบบการค้าเสรีที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน

SY5. ยาที่ใช้ในภาวะองคชาตไม่แข็งตัว

ทัศนัย สุริยจันทร์

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

I. Vasoactive Drugs*

1. ยาฉีดเข้าในองคชาต
 - 1.1 Papaverine
 - 1.2 Phentolamine
 - 1.3 Prostaglandin E₁
 - 1.4 Moxisylyte
 - 1.5 Drug combinations
2. ยากิน
 - 2.1 Phentolamine
 - 2.2 Sildenafil
3. ยาสอดท่อปัสสาวะ
 - 3.1 Prostaglandin E₁
 - 3.2 Prazosin
 - 3.3 Drug combinations

II. Miscellaneous Drugs*

1. Apomorphine
2. Naltrexone
3. Trazodone
4. Yohimbine

* partial list

Papaverine (Cerespan®)

Papaverine เป็นอัลคาลอยด์พวก benzylisoquinolines ซึ่งสกัดได้จากยางฝิ่น แต่ยานี้มีผลทางเภสัชวิทยาต่างจากสารพวกฝิ่นอื่นๆ โดยมีฤทธิ์ที่เด่นคือ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว โดยเฉพาะกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด จึงมีการนำมาใช้ในการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดในการผ่าตัดอวัยวะดังกล่าว ต่อมาพบว่าการฉีด papaverine เข้าในอวัยวะเพศชาย ส่วน corpus cavernosum ทำให้องคชาตแข็งตัวได้ จึงได้นำมาใช้ในการรักษาภาวะอวัยวะเพศชายไม่แข็งตัว

Papaverine ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศชายและที่ผนังหลอดเลือดแดงของอวัยวะดังกล่าวลดลง ซึ่งนำไปสู่การหย่อนตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

และการแข็งตัวขององคชาตในที่สุด กลไกในการทำให้เกิดผลดังกล่าวเกิดจากการที่ papaverine ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterases ทำให้เกิดการคั่งของ cAMP และ cGMP ซึ่งทำหน้าที่เป็น second messenger ซึ่งกระตุ้นเอนไซม์ protein kinases A และ G ซึ่งควบคุมการทำงานของ calcium channels และ gap junctions นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้ง voltage-dependent calcium channels ผลเหล่านี้ทำให้ระดับของแคลเซียมในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบลดลง นำไปสู่การแข็งตัวขององคชาต

Papaverine ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเป็นส่วนใหญ่ มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 1-2 ชม. เมื่อฉีดเข้าในอวัยวะเพศให้ระดับสูงสุดในเลือดประมาณ 10-30 นาที หลังให้ยา ระดับดังกล่าวมีค่าประมาณ 1/5 ของระดับสูงสุดในเลือดเมื่อให้ด้วยขนาดเท่ากันทางหลอดเลือด ค่าครึ่งชีวิตของยาในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศนานกว่าค่าเดียวกันในพลาสมา

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการฉีด papaverine เข้าในอวัยวะเพศได้แก่ ปวดบริเวณที่ฉีด ห้อเลือด การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยในอวัยวะเพศ (corporal fibrosis) ซึ่งอาจเกิดจากการระคายเคืองเนื่องจากสารละลายของยามี pH ค่อนข้างต่ำประมาณ 3-4 (ยาคงจะตกตะกอนที่ pH สูงกว่า 5) และการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากการฉีดยา อาการอื่นๆ ที่อาจพบมีเช่น อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ (นานกว่า 4 ชม.) อาจเนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้นานในอวัยวะดังกล่าว การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminases ในเลือดและตับอักเสบ

Papaverine ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคจิตที่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวนานผิดปกติ เช่น sickle cell anemia, thrombocythemia, polycythemia, multiple myeloma, venous thrombosis, hyperviscosity syndrome และในกรณีอื่นๆเช่น penile angulation, penile implants, Peyronie's disease, corporal fibrosis ควรให้ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่กำลังได้รับยากันเลือดแข็งตัวหรือแอสไพริน ควรแนะนำให้ผู้ป่วยกดบริเวณที่ฉีดประมาณ 7-10 นาที หลังให้ยา

Papaverine ใช้ได้ผลใน psychogenic erectile dysfunction (ED) และ neurogenic ED ข้อดีของยานี้คือ ราคาค่อนข้างถูกและเก็บได้ที่อุณหภูมิห้อง ขนาดที่ใช้คือ 15-120 มก. ไม่ควรให้บ่อยกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ยานี้อาจใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น phentolamine, prostaglandin E₁

Phentolamine (Regitine®)

Phentolamine เป็นสารพวก imidazolines มีฤทธิ์เป็น competitive antagonist ของ α_1 - และ α_2 -adrenoceptors โดยมี affinity ต่อ receptors ทั้ง 2 ชนิดพอๆกัน phentolamine ต่อด้านฤทธิ์ในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและหลอดเลือดแดงหดตัว จากการกระตุ้น α_1 -receptors โดย norepinephrine ซึ่งทำให้หลอดเลือดอ่อนตัว การจับของ norepinephrine กับ α_1 -receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ จะกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C ซึ่งจะเปลี่ยน phosphatidylinositol ในเยื่อหุ้มเซลล์ให้เป็น inositoltriphosphate (IP₃) และ diacylglycerol (DAG) IP₃ จะกระตุ้นให้แคลเซียมออกมาจาก mitochondria และ endoplasmic reticulum

ส่วน DAG จะกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase C ซึ่งควบคุมการทำงานของ calcium และ potassium channels รวมทั้ง gap junctions ผลดังกล่าวทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบสูงขึ้น เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้เลือดไหลเข้าสู่เนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่มีลักษณะคล้ายฟองน้ำได้น้อย องคชาติจึงอยู่ในสภาพอ่อนตัว (detumescence) นอกจากนี้ phentolamine ยังมีผลโดยตรงในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

ผลในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวโดย phentolamine ค่อนข้างอ่อน อาจเนื่องจากยานี้ยับยั้ง prejunctional α_2 -receptors ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine จาก presynaptic neurons มากขึ้น ซึ่งทำให้ผลของยาลดลง ยานี้จึงใช้ได้ใน psychogenic ED ที่เกิดจากความเครียดหรือความวิตกกังวลและใน organic ED ที่อาการไม่รุนแรงนัก ปัจจุบันนิยมใช้ phentolamine ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น papaverine และ prostaglandin E_1

Phentolamine มีทั้งรูปยาฉีดเข้าอวัยวะเพศและยากินซึ่งอยู่ในรูปที่เป็นเม็ดละลายได้อย่างรวดเร็ว การให้ยาทั้ง 2 วิธีให้ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดประมาณ 20-30 นาทีหลังให้ยา จากนั้นระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 30 นาที

อาการอันไม่พึงประสงค์มีเช่น ปวดบริเวณที่ฉีด ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยในอวัยวะเพศ หัวใจเต้นเร็ว คัดจมูก ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน แผลในทางเดินอาหาร

ข้อห้ามใช้ของ phentolamine เช่นเดียวกับ papaverine ขนาดที่ใช้เดี่ยวๆ ในรูปของยากินคือ 20-60 มก. ในรูปยาฉีดให้ 10-20 มก. โดยใช้ร่วมกับยาอื่นๆ เช่น papaverine และ prostaglandin E_1

Prostaglandin E_1 (Alprostadil, Caverject[®], MUSE[®])

Prostaglandins (PGs) มีผลต่อการแข็งตัวหรือการอ่อนตัวของอวัยวะเพศ จากการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อขององคชาติสังเคราะห์ PGs ได้หลายชนิด PGE_1 และ PGE_2 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่ถูกทำให้หดตัวโดย norepinephrine หรือ $PGF_{2\alpha}$ คลายตัวได้ โดย PGE_1 มีฤทธิ์แรงกว่า PGE_2 ผลในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัวของ PGEs เกิดจากการที่สารดังกล่าวจับกับ receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่ง coupled อยู่กับ regulatory G protein (Gs) เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyl cyclase ซึ่งควบคุมการเปลี่ยน ATP ให้เป็น cAMP ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์อีกตัวหนึ่งคือ protein kinase A ซึ่งจะไปยับยั้ง calcium channels และ gap junctions ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ลดลง นอกจากนี้ PGE_1 ยังขัดขวางการหลั่งของ norepinephrine จาก adrenergic nerves อีกด้วย ผลต่างๆ ดังกล่าวทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและหลอดเลือดแดงหย่อนตัว นำไปสู่การแข็งตัวขององคชาติ

PGE_1 ที่นำมาใช้ในภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวได้จากการสังเคราะห์มีชื่อเรียกว่า alprostadil ในระยะแรกยานี้อยู่ในรูปของยาฉีดเข้าอวัยวะเพศ (intracavernous injection, Caverject[®]) จากการศึกษาโดยคณะผู้วิจัย จำนวน 5 คณะ ในผู้ป่วยกามตายด้านจากสาเหตุต่างๆ จำนวน

618 คน พบว่ายานี้ใช้ได้ผลในประมาณ 70% ของผู้ป่วย โดยใช้ขนาด 10 หรือ 20 ไมโครกรัม อวัยวะเพศจะเริ่มแข็งตัวหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 10 นาที และแข็งอยู่เป็นเวลา 0.5-6 ชม. (ประมาณ 2 ชม.โดยเฉลี่ย) ผลของยาลดลงในผู้ป่วยโรคเบาหวานหรือมีภาวะเลือดซึมออกทาง หลอดเลือดดำในอวัยวะเพศ (venous leakage)

อาการอันไม่พึงประสงค์ของ alprostadil ชนิดฉีดคือ ปวดองคชาติ ซึ่งพบบ่อยกว่าอาการอื่น ๆ ห่อเลือด อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย ผลเสียต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนเลิกใช้ยา

ต่อมาได้มีการพัฒนารูปแบบและวิธีการให้ alprostadil โดยให้สอดทางท่อปัสสาวะ (Medicated Urethral System for Erection, MUSE®) ด้วยยา alprostadil ในรูปกึ่งของแข็งมีลักษณะเป็นเม็ดเล็ก ๆ บรรจุในอุปกรณ์สำหรับสอดทำด้วยพลาสติก การให้ยาทางท่อปัสสาวะ ยาจะถูกดูดซึมผ่านเซลล์ท่อปัสสาวะเข้าสู่เนื้อเยื่อ corpus spongiosum ซึ่งห่อหุ้มท่อปัสสาวะอยู่ จากนั้นยาจะกระจายเข้าสู่ corpora cavernosa ทางหลอดเลือดที่เชื่อมระหว่างส่วนทั้งสองขององคชาติ การดูดซึมยาจากท่อปัสสาวะเกิดขึ้นค่อนข้างเร็วโดยประมาณ 80% ของขนาดที่ให้ถูกดูดซึมภายใน 10 นาที alprostadil ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase ในเนื้อเยื่อ corpora cavernosa ท่อปัสสาวะและต่อมลูกหมาก

Alprostadil ชนิดสอดท่อปัสสาวะใช้ได้ผลในประมาณ 60% ของผู้ป่วยที่มีภาวะองคชาติไม่แข็งตัวจากสาเหตุต่าง ๆ เทียบกับยาหลอกที่ได้ผลประมาณ 16% ขนาดที่ใช้อยู่ระหว่าง 125-1000 ไมโครกรัม ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์และให้ผลสูงสุดมีค่าประมาณ 7 และ 21-24 นาที หลังให้ยาตามลำดับ อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดของยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดองคชาติเช่นเดียวกับการให้ยาโดยการฉีดเข้าอวัยวะเพศ ทั้งนี้เนื่องจาก PGE₁ กระตุ้น pain receptors ในองคชาติให้ไวมากขึ้นต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดการปวด อาการอื่น ๆ ที่พบมีเช่น การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะ ความดันเลือดต่ำ วิงเวียน ซึ่งพบบ่อยกว่าการให้ยาโดยการฉีด สำหรับผลเสียอื่น ๆ เช่น การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยและอวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติพบน้อยกว่าการให้ยาโดยวิธีฉีด การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะที่อาจพบได้บ่อยถึง 5% เกิดจากการใช้ยาไม่ถูกวิธี แก้ไขด้วยการให้คำแนะนำที่ถูกต้อง ควรปรับขนาดของยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลดอุบัติการณ์ของความดันเลือดต่ำ

ข้อห้ามใช้ของ alprostadil ชนิดฉีดและชนิดสอดท่อปัสสาวะ เช่นเดียวกับยาฉีดเข้าอวัยวะเพศอื่น ๆ ที่กล่าวมาแล้ว สำหรับยาสอดท่อปัสสาวะ มีข้อห้ามใช้เพิ่มเติมในผู้ที่มีความผิดปกติของอวัยวะเพศ เช่น ท่อปัสสาวะตีบหรือมีการติดเชื่อในท่อปัสสาวะ หัวองคชาติอักเสบ (balanitis) ช่องเปิดของท่อ-ปัสสาวะผิดปกติ (hypospadias) การมีเพศสัมพันธ์กับหญิงตั้งครรภ์ ยกเว้นในรายที่สวมถุงยางอนามัย

ควรเก็บยาในตู้เย็นเพื่อมิให้เสื่อมคุณภาพก่อนเวลาอันควร

Moxisylyte (Thymoxamine , Opilon®)

Moxisylyte เป็น α_1 -adrenergic blocker ออกฤทธิ์ยับยั้งผลของ norepinephrine ในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและหลอดเลือดแดงหดตัว เป็นผลให้เกิดการแข็งตัวขององคชาต moxisylyte มีฤทธิ์อ่อนกว่า papaverine และ prostaglandin E_1 ยาใช้ได้ผลใน neurogenic และ psychogenic ED โดยเฉพาะเมื่อใช้ที่บ้านภายใต้บรรยากาศที่ไร้อารมณ์ทางเพศ ข้อดีอีกประการหนึ่งของยานี้คือ ไม่ค่อยทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่น ปวดอวัยวะเพศ การแข็งตัวขององคชาตนานผิดปกติ และการเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยในอวัยวะดังกล่าวเมื่อเทียบกับยาลดอื่น ๆ อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจพบมีเช่น ปวดบริเวณที่ฉีด ห้อเลือด วิงเวียน ความดันเลือดต่ำ

ขนาดที่ใช้คือ 10-20 มก.

Drug combinations

บางครั้งการใช้ยาเดี่ยวๆ ไม่ได้ผลในการแก้ไขภาวะองคชาตไม่แข็งตัว การเพิ่มขนาดของยาทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ได้บ่อยและรุนแรงขึ้น จึงได้มีการนำยามาใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันจึงเสริมฤทธิ์กันโดยทั่วไปการใช้ยาร่วมกันให้ผลในการรักษาดีกว่ายาเดี่ยวๆ โดยเฉพาะในภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด (vasculogenic ED) ซึ่งไม่ค่อยตอบสนองต่อยา นอกจากนี้การใช้ยาร่วมกันสามารถลดขนาดของยาแต่ละชนิดลงได้ ทำให้อุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาลดลงด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ยาร่วมกันก็มีข้อเสียเช่น ไม่มียาเตรียมที่เป็นยาสำเร็จรูปที่ใช้ได้ทันที แต่แพทย์หรือเภสัชกรต้องผสมยาเองก่อนฉีดให้กับผู้ป่วยหรือ แนะนำให้ไปฉีดเองที่บ้าน ทำให้ไม่ค่อยสะดวก นอกจากนี้บางตัวเช่น papaverine ที่เป็นส่วนประกอบของยาผสมมีผลต่อความคงตัวของยาอื่นๆ เช่น prostaglandin E_1 ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาผสมลดลง (รายละเอียดดูในบรรณานุกรม ลำดับที่ 22) ตัวอย่างของยาผสมที่ใช้ฉีดเข้าอวัยวะเพศ (vasoactive cocktails) เช่น papaverine+phentolamine, papaverine+prostaglandin E_1 , phentolamine+prostaglandin E_1 , papaverine+phentolamine+prostaglandin E_1 , papaverine+phentolamine+prostaglandin E_1 +atropine สำหรับยาสอดท่อปัสสาวะที่ใช้ร่วมกันมีเช่น prostaglandin E_1 +prazosin (α_1 -adrenergic blocker)

Sildenafil (Viagra®)

Sildenafil เป็น derivative ของ 4-methylpiperazine ยานี้อยู่ในรูปของยาเกิน ซึ่งได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและไทย เมื่อปี 1998 แต่ยานี้ไม่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในร้านขายยาแผนปัจจุบัน และแพทย์บางสาขาเท่านั้นที่สั่งใช้ยานี้ได้

กลไกการออกฤทธิ์ของ sildenafil เกี่ยวข้องกับ nitric oxide (NO) ซึ่งเป็น neurotransmitter ที่มีฤทธิ์ค่อนข้างแรงในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัว เมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ NO จะถูกหลั่งจากปลายประสาทพวก nonadrenergic-noncholinergic (NANC) neurons และจากเซลล์บุผนังหลอดเลือด และผนังของ sinusoids ใน corpora cavernosa เมื่อ NO ผ่านเข้าไปในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศและผนังหลอดเลือดแดง จะกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ซึ่งเปลี่ยน GTP ให้เป็น cGMP สารนี้จะกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase G ซึ่งจะทำให้เกิด phosphorylation และ inactivation ของเอนไซม์ myosin light chain kinase นอกจากนี้ cGMP ยังทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ลดลง โดยทำให้แคลเซียมจับกับโปรตีนมากขึ้น ผลต่างๆ เหล่านี้ นำไปสู่การหย่อนตัวของกล้ามเนื้อเรียบ sildenafil ทำให้ระดับของ cGMP เพิ่มขึ้นโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cGMP-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5) ซึ่งควบคุมการเปลี่ยน cGMP ให้เป็น GMP ในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศ ดังนั้นยานี้จะใช้ได้ผลต่อเมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ ซึ่งทำให้เกิดการหลั่งของ NO และการเพิ่มขึ้นของ cGMP ซึ่งเป็น second messenger ในการทำให้องคชาติแข็งตัว

Sildenafil ถูกดูดซึมได้ค่อนข้างเร็วจากทางเดินอาหาร แต่มีค่า absolute bioavailability ค่อนข้างต่ำประมาณ 40% เนื่องจากยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงก่อนถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ระดับสูงสุดในเลือดเกิดขึ้นหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 1 ชม. เมื่อให้ขณะท้องว่าง ยาจะถูกดูดซึมช้าลงเมื่อให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง Vd ของ sildenafil มีค่าเท่ากับ 105 ลิตร แสดงว่ายากระจายได้ดีไปทั่วร่างกาย จากการทดลองในหนู (rat) พบว่ายาถูกสะสมในเนื้อเยื่อที่มี melanin สูง เช่น สมองส่วน substantia nigra, retina และ pigmented skin แสดงว่า sildenafil จับกับ melanin ได้ดี ความเข้มข้นของ sildenafil ในสมองมีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50% ของความเข้มข้นของยาในเลือด แสดงว่ายากระจายเข้าในสมองได้มากพอสมควร ในคนพบปริมาณยาในน้ำอสุจิ น้อยมากประมาณ 0.001% ของขนาดที่ให้ ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 96% และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชม.

Sildenafil ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ ยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9 N-desmethyl metabolite มีประสิทธิภาพประมาณ 50% ของยาแม่ในการยับยั้ง PDE5 metabolites ของยาถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ มีบางส่วนถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ความเข้มข้นของ sildenafil ในพลาสมาสูงขึ้นในผู้สูงอายุ (>65 ปี) ผู้ที่มีพยาธิสภาพของตับและไต (cirrhosis, severe renal impairment ซึ่งมีค่า creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มล./นาท) และผู้ที่ได้รับยาที่ขัดขวางการเปลี่ยนแปลง sildenafil โดย CYP3A4 เช่น ketoconazole, erythromycin และ cimetidine ผู้ป่วยเหล่านี้ควรเริ่มใช้ยาด้วยขนาดต่ำๆ เช่น 25 มก.

ในการศึกษาผลของ sildenafil ในผู้ป่วยกามตายด้านจากสาเหตุต่างๆ ด้วยขนาด 25, 50 และ 100 มก. เป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ายาใช้ได้ผลในการทำให้องคชาติแข็งตัวพอที่จะร่วมเพศได้ใน 56, 77 และ 84% ของผู้ป่วยตามลำดับเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 25 ที่ตอบสนองต่อยาหลอก อัตราความสำเร็จในการมีเพศสัมพันธ์พบประมาณ 69% ของจำนวนครั้งที่พยายามหลังให้

ยาติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอกที่ได้ผลใน 22 % ของผู้ป่วย (บรรณานุกรมลำดับที่ 10)

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ sildenafil คือปวดศีรษะ หน้าแดง อาหารไม่ย่อย ที่พบรองลงมาคือ คัดจมูก ความผิดปกติของสายตา (เห็นแสงจ้าและไม่สามารถบอกความแตกต่างระหว่างสีน้ำเงินกับสีเขียว) การติดเชื้ของทางเดินปัสสาวะ ท้องเดิน วิงเวียน ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ผื่นขึ้น อุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดของยา ควรใช้ sildenafil ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่เป็โรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ที่มีความผิดปกติของอวัยวะเพศ เช่น penile angulation, cavernosal fibrosis หรือ Peyronie's disease ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวนานผิดปกติ (sickle cell anemia, multiple myeloma, etc.) และในผู้ที่มีความผิดปกติของจอตา

ห้ามใช้ sildenafil ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง ในผู้ที่มีภาวะ retinitis pigmentosa และในผู้ที่กำลังได้รับยาลดความดันเลือดพวก organic nitrates เพราะ sildenafil จะเสริมฤทธิ์ของยาดังกล่าวจนอาจทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ความตายได้ จนถึงปัจจุบันมีรายงานผู้เสียชีวิตจากการใช้ยาดังกล่าวมากกว่า 100 ราย โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ดังนั้นก่อนใช้ยานี้แพทย์ควรซักประวัติ ตรวจร่างกายและวิเคราะห์ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างรอบคอบ

ขนาดที่ใช้คือ 50 มก. ประมาณ 1 ชม. ก่อนมีเพศสัมพันธ์แต่อาจให้ได้ตั้งแต่ 4-0.5 ชม. ก่อนร่วมเพศ อาจปรับขนาดได้ถึง 100 มก. หรือลดลงเหลือ 25 มก.ต่อวัน ไม่ควรใช้เกินวันละครั้ง ยาทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวประมาณ 25-60 นาที หลังเริ่มให้ยา ฤทธิ์คงอยู่ได้นานประมาณ 4 ชม.

Apomorphine

Apomorphine ได้จากการสังเคราะห์จาก morphine ยานี้มีผลหลายอย่างเช่น การกระตุ้นให้อาเจียน การทำให้วังและการทำให้อวัยวะเพศชายแข็งตัว ซึ่งผลอย่างหลังนี้เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้น D₂ receptor ของ dopamine ใน paraventricular nucleus ของ hypothalamus ทำให้ threshold ของ reflex เกี่ยวกับการแข็งตัวขององคชาตและการหลั่งน้ำกามลดลง นอกจากนี้ apomorphine อาจออกฤทธิ์ผ่านสารอีกตัวหนึ่งคือ oxytocin เพราะ oxytocin antagonists ด้านฤทธิ์ในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวของ apomorphine ผลของ apomorphine และ oxytocin ถูกยับยั้งได้โดยสารที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase ดังนั้นการกระตุ้นการแข็งตัวขององคชาตโดย apomorphine หรือ oxytocin อาจเกิดจากการกระตุ้น neurons ที่การทำงานต้องอาศัย NO

Apomorphine ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวในรูปของยาฉีดเข้าใต้ผิวหนังด้วยขนาด 0.25-1.0 มก. ซึ่งใช้ได้ผลค่อนข้างดีใน psychogenic ED แต่ผลต่อ ED ที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ไม่ค่อยแน่นอน ยามีข้อเสียคือ ออกฤทธิ์ได้ไม่นานและทำให้เกิดอาการอันไม่พึง

ประสงค์ได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน หวานนอน ง่วงซึม ทำให้ยาไม่ค่อยได้รับความนิยมน ต่อมาได้มีการพัฒนารูปแบบของยาโดยทำเป็นยาเม็ดอมใต้ลิ้น ขนาดที่ใช้คือ 4-6 มก. พบว่ายาเตรียมดังกล่าวใช้ได้ผลใน psychogenic ED ผลข้างเคียงเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ลดลง แต่อาการหวานนอนยังพบค่อนข้างบ่อย ขณะนี้ apomorphine ในรูปของยาอมใต้ลิ้นกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกใน phase III ในประเทศสหรัฐอเมริกา

Naltrexone (ReVia®)

บทบาทของสารพวก opiates ในระบบประสาทส่วนกลางต่อพฤติกรรมทางเพศ สังเกตได้จากผู้ที่ติดยาเสพติดพวกเฮโรอีนหรือมอร์ฟิน ระหว่างเสพยาบุคคลเหล่านี้มักมีความต้องการทางเพศน้อยลงและสมรรถภาพทางเพศลดลง ซึ่งตรงข้ามกับขณะที่เกิดอาการถอนยา (ลงแดง) ซึ่งมักพบการแข็งตัวขององคชาติและการหลั่งของน้ำกามซึ่งเกิดขึ้นเอง ต่อมาพบว่าทำให้ μ -opiate antagonists ทำให้เกิดการแข็งตัวของอวัยวะเพศในสัตว์ทดลองบางอย่างเช่น ลิงและในอาสาสมัครยาที่ได้รับความสนใจคือ naltrexone เพราะออกฤทธิ์ได้แรงและนานกว่า naloxone ยานี้ใช้ได้ผลใน psychogenic ED แต่ไม่ค่อยได้ผลใน organic ED ขนาดที่ใช้คือ 50 มก./วัน

Trazodone (Desirel®)

โดยทั่วไป trazodone ใช้เป็นยาด้านอาการซึมเศร้า (antidepressant) แต่พบว่าผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยานี้มีอาการองคชาติแข็งตัวนานผิดปกติ จึงได้นำยานี้มาใช้ในภาวะอวัยวะเพศไม่แข็งตัวกลไกในการทำให้เกิดผลดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าอาจเกิดจากฤทธิ์ในการขัดขวาง reuptake ของ serotonin (5-HT) การกระตุ้น 5-HT_{2c} receptors และการยับยั้ง α_1 -adrenergic receptors ขนาดที่ใช้คือ 50 มก. วันละ 3 ครั้งหรือ 75-150 มก. ก่อนนอน trazodone มีผลทำให้ อวัยวะเพศแข็งตัวตอนกลางคืน (nocturnal erection) ผู้ป่วยบางรายจึงนิยมนำยานี้ก่อนนอนเพื่อให้องคชาติแข็งตัวตอนรุ่งเช้า เพื่อประกอบกิจทางเพศโดยปราศจากอาการง่วงซึม ซึ่งพบบ่อยจากการใช้ยาดังกล่าว ผลเสียอื่นๆ ที่อาจพบมีเช่น วิงเวียน ปวดศีรษะ รู้สึกไม่สบายในท้อง ความดันเลือดต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นช้าหรือเร็ว ท้องผูกหรือท้องเดิน นอนไม่หลับ อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ trazodone มีฤทธิ์ค่อนข้างอ่อนในการกระตุ้นการแข็งตัวขององคชาติ จึงมีผู้นำยานี้ไปใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่มีผลต่อการแข็งตัวของอวัยวะดังกล่าวเช่น yohimbine

Yohimbine (Yocon®)

Yohimbine เป็นอัลคาลอยด์พวก indolealkylamines พบในเปลือกของต้น *Pausinystalia yohimbe* และในรากของ *Rauwolfia serpentina* ซึ่งเป็นแหล่งกำเนิดของยาอีกชนิดหนึ่งคือ reserpine ยาทั้งสองมีสูตรโครงสร้างคล้ายกัน yohimbine ถูกนำมาใช้เป็นยาเร้ากำหนัด (aphrodisiac) นานมาแล้ว ในระหว่างทศวรรษที่ 60 ได้มีการใช้ yohimbine อย่างกว้างขวางโดย

ใช้ร่วมกับ methyl testosterone และสารสกัดจากเมล็ดสะลงใจ (Nux vomica) ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว การศึกษาทางคลินิกของยานี้เริ่มเมื่อประมาณปี 1982

Yohimbine ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง presynaptic α_2 -adrenoceptors ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine มากขึ้นในสมอง ทำให้องคชาตแข็งตัวได้ดีขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ การฉีดยานี้เข้าในอวัยวะเพศไม่มีผลทำให้อวัยวะดังกล่าวแข็งตัว yohimbine ใช้ได้ผลใน psychogenic ED และ organic ED ที่อาการไม่รุนแรง ขนาดที่ใช้คือ 5-10 มก. วันละ 3 ครั้งทางปาก ยาจะเริ่มให้ผลในการรักษาหลังให้ติดต่อกันไปแล้วประมาณ 2-3 สัปดาห์ เพราะยาถูกกำจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ onset ของยาค่อนข้างนาน บางคนจึงเชื่อว่าฤทธิ์ของ yohimbine เกิดจาก metabolite(s) ของยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจพบมีเช่น วิงเวียน วิตกกังวล นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ คลื่นไส้

เอกสารอ้างอิง

1. Barada JH, McKimmy RM. Vasoactive pharmacotherapy. In : Bennett AH, editor. Impotence: diagnosis and management of erectile dysfunction. Philadelphia : W.B.Saunders, 1994: 229-250.
2. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, et al. Prostaglandin E_1 versus mixture of prostaglandin E_1 , papaverine and phentolamine in nonresponders to high papaverine plus phentolamine doses. *J Urol* 1996; 155: 913-914.
3. Becker AJ, Stief CG, Machtens S, et al. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159: 1214-1216.
4. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP - specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47-52.
5. Doherty PC. Oral, transdermal, and transurethral therapies for erectile dysfunction. In: Hellstrom WJG, editor. Male infertility and dysfunction. New York: Springer-Verlag, 1997: 452-467.
6. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 122-127.
7. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 1998; 159: 433-436.
8. Fallon B. Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 833-845.
9. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E_1 in combination with papaverine: enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E_1 alone. *J Urol* 1991; 145: 56-59.
10. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
11. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996; 334: 873-877.
12. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, et al. editors. Campbell's urology. 7thed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1998: 1157-1179.
13. Lue TF, Broderick G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh PC, et al., editors. Campbell's urology 7thed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1998: 1181-1214.
14. Lue TF. Editorial comment. *J Urol* 1998; 160: 1945.
15. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Urol* 1999; 161: 5-11.
16. Montorsi F, Guazzoni G, Rigatti P, Pozza G. Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs* 1995; 50: 465-479.

17. Morales A, Heaton JPW, Johnston B, Adams M. Oral and topical treatment of erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 879-886.
18. Naylor AM. Endogenous neurotransmitters mediating penile erection. *Br J Urol* 1998; 81: 424-431.
19. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997; 336: 1-7.
20. Peterson CA, Bennett AH, Hellstrom WJG, et al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil - prazosin combinations. *J Urol* 1998; 159: 1523-1528.
21. Porst H. The rationale for prostaglandin E₁ in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996; 155: 802-815.
22. Soli M, Bertaccini A, Carparelli F, et al. Vasoactive cocktails for erectile dysfunction: chemical stability of PGE₁, papaverine and phentolamine. *J Urol* 1998; 160: 551-555.

SY6. PSYCHIATRY AND ERECTILE DYSFUNCTION

นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ความผิดปกติทางจิตเวช นอกจากทำให้เกิดอาการแสดงออกทางจิตใจแล้ว บ่อยครั้งทำให้เกิดผลกระทบต่อพฤติกรรมทางเพศ และการตอบสนองทางเพศด้วย โดยเฉพาะปัญหาเรื่องหย่อนสมรรถภาพทางเพศ เป็นเรื่องที่น่าสนใจและเป็นปัญหาสำคัญของสังคมในปัจจุบัน โรคทางจิตเวชที่พบว่าเกี่ยวข้องกับการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ ได้แก่ โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท โรคประสาท โรคบุคลิกภาพแปรปรวน เป็นต้น การเข้าใจและรู้เรื่องเกี่ยวกับโรคเหล่านี้ และความสัมพันธ์ของโรคทางจิตกับปัญหาทางเพศ จะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยที่มีปัญหาทางเพศได้ดีขึ้น และดูแลรักษาได้ถูกต้องเหมาะสมยิ่งขึ้น

SY7. การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (Erectile Dysfunction)

อภิชาติ กงกะนันท์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction) คือ อาการที่อวัยวะเพศไม่แข็งตัวพอเพียงที่จะมีเพศสัมพันธ์หรือไม่พอที่จะสอดเข้าไปปฏิบัติหน้าที่ที่พอที่จะบรรลุความพอใจได้

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันมากขึ้นว่า เมื่อมีอารมณ์ทางเพศมีการกระตุ้นทางอารมณ์จะมีสาร nitric oxide หลั่งออกมาใน endothelial cells ของอวัยวะเพศ ซึ่งจะไปทำปฏิกิริยาต่อใน cyclic GMP แล้วเมื่อมี active cyclic GMP จะเกิดการแข็งตัวของอวัยวะเพศขึ้นได้

อวัยวะเพศชาย แบ่งออกเป็น 3 ส่วน คือใน 2 ส่วนบน เรียกว่า corpora cavernosa และที่เรียกว่า corpora spongiosa ซึ่งเป็นส่วนล่างที่มี urethra อยู่ด้วย การแข็งตัวโดยส่วนใดส่วนหนึ่งเพียงพอ (rigid) ก็จะทำให้อวัยวะเพศแข็งพอที่จะปฏิบัติหน้าที่ได้ เช่นการที่เราทำ penile prosthesis ซึ่งยังมีการใช้อยู่เช่นในปัจจุบัน ก็จะมีการใส่แกน silicone เข้าไปทำให้มีการแข็งตัวขึ้น เมื่อมีอารมณ์ทางเพศ ก็จะใช้โดยการปั๊ม หรือการตัดให้ตรงให้อวัยวะเพศแข็งตัวขึ้น เพื่อใช้ปฏิบัติหน้าที่

การใช้ยาฉีดใน prostaglandin E_1 ซึ่งเป็นยาที่ปลดปล่อยโดยตรงเข้าไปใน corpora หรือใช้ muse (ขี้ผึ้ง) สอดใน urethra ให้อาการดีขึ้นผ่านผนังก็จะทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวขึ้นเช่นกัน ซึ่งเป็นการรักษาที่มาตรฐาน

การสอนหรือตีความโดยการดู video เทป หรือสอนโดยตรงจะทำให้ผู้ป่วยรู้จักใช้เครื่องมือ หรือยาตีขึ้นแทนที่จะรู้สึกกลัวหรือรังเกียจ

การทำความเข้าใจว่าโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศเป็นโรคที่เป็นกันทั่วไป ไม่ใช่โรคที่หน้าอับอาย ล้อเลียนกันทั่วไป และทำความเข้าใจว่าช่วยเหลือได้ ขณะเดียวกันพยายามสอนผู้ป่วยและภรรยาให้มีความเข้าใจถึงสมมุติฐานของโรคและความเป็นมา จะทำให้คนทั่วไปและผู้ป่วยเข้าใจมากขึ้น ไม่ใช่เรื่องที่ล้อเลียนกันอย่างเดียวยกต่อไปแล้ว การรู้จักคุยกันเข้าหากัน และไม่พูดจาถากถางที่ทำให้ฝ่ายตรงข้ามกังวลหรือบางครั้งอาจทำให้หมดอารมณ์ทางเพศไปเลย การสอนและช่วยให้ผู้ป่วยมั่นใจเกิดความเชื่อมั่นในตัวเอง ก็เป็นสิ่งที่ดีที่ทำให้ผู้ป่วยหายได้

ในอนาคตการรักษาโดยใช้ยารับประทาน ซึ่งคงเป็นอันดับแรกของการรักษาคงจะมาก่อน ยารับประทานอาจจะมีหลายตัวมากขึ้น และคงมีรูปแบบต่างๆ เช่น อมใต้ลิ้น หรือ topical form

การทำ self assessment ของคนไข้เองนั้น ในประเทศตะวันตกนิยมกันมาก เช่น ที่เรียกกันว่า IIEF (International Index of Erectile Function) แต่คนไทยนั้นอ่านหนังสือไม่ออก และอาจจะมีคามเข้าใจน้อย และข้อสอบแบบ multiple choices จะเหมาะกับผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้น จึงยังไม่เหมาะสมสำหรับคนไทยอยู่ดี

การใช้ยา Viagra (Sildenafil) ซึ่งเป็นยาชนิดแรกสำหรับรับประทาน มีการสื่อสารมาก เนื่องจากเป็นยาที่ได้ผลมากที่สุดตั้งแต่เคยมีมาในประวัติศาสตร์นั้น แต่มีข้อเสียที่ใช้อยู่ร่วมกับกลุ่มยา nitrate หรือ nitrites ไม่ได้ เพราะว่าอาจจะเกิดการช็อค หรือ heart attack ขึ้นมาเลย ข้อมูลสำหรับแพทย์โรคหัวใจ กล่าวว่าในคนไข้ของท่านมีประมาณ 50% ของคนไข้ในกลุ่มที่รักษาโรคหัวใจอยู่จะใช้อยู่ยา nitrate และ nitrites การใช้ยาเหล่านี้ต้องระวังมาก เนื่องจากเป็นยาตัวแรกใครๆ ก็อยากทดลอง

ข้อควรระวัง คือควรจะมีการเตรียมตัวในที่นี้ คือคนที่ไม่เคยมีกิจกรรมทางเพศหรือเพศสัมพันธ์ หรือการออกกำลังกาย ควรมีการออกกำลังกาย เดินบ้าง เพื่อเป็นการเตรียมตัว เตรียมหัวใจให้ทำงานดีขึ้น

การมีอารมณ์ทางเพศ มีสิ่งเร้าเป็นอีกสิ่งหนึ่งที่ใช้ในการกระตุ้นให้เกิด nitric oxide ให้มี nitric oxide หลั่งออกมา จะทำให้มีการแข็งตัวของอวัยวะเพศได้ดี การดูดซึมของอาหาร เช่น หลังอาหารเย็นที่มีไขมันมาก ก็จะทำให้การดูดซึมของยาช้าลงไป เมื่อเป็นเช่นนี้ก็อาจจะเสียเวลานานกว่ายาจะออกฤทธิ์ ทำให้เสียอารมณ์ (ทางเพศ) เมื่อเข้าใจเช่นนี้แล้วก็จะทำให้ผู้ป่วยรู้จักปรับตัวเองดีขึ้น

การปรับขนาดของยาก็เหมือนกัน จะต้องเริ่มที่ 50 mg ก่อนเสมอแล้วถ้าใช้ได้ก็อยู่ที่ 50 mg ต่อไป แต่ถ้ามีแข็งตัวไม่มากนัก (แค่อ่อนๆ) แม้จะมี stimulation (สิ่งเร้า) มากแล้วก็ยังไม่ได้ ก็แนะนำให้ขึ้นไปที่ 100 mg คือ 2 เม็ด ให้สังเกตดูผลข้างเคียง คัดจมูก ปวดหัว ถ้ามองเห็นสีเขียวคราเมเหล่านี้ ก็ให้พยายามสังเกตดู ถ้ามีผลข้างเคียงมากก็ให้ลด dose ลงมา การใช้ dose 100 mg หรือ 200 mg นั้นไม่มีผลแตกต่างกันมากนัก ในทางปฏิบัติปริมาณยาในเลือด (serum level) เนื่องจากมีผู้ป่วยว่าไม่แตกต่างกัน แต่ผลข้างเคียงจะมากขึ้นใน 200 mg

ส่วนข้อที่น่ารู้ของการใช้ยา caverject injection กับ muse นั้น เวลาใช้ขอแนะนำให้ยืนซัก 10 นาทีก่อนลงนอน โดยเฉพาะยาฉีดเมื่อฉีดแล้วยืนเฉยๆ 10 นาที เพื่อให้ยาลงไปในส่วนปลายของอวัยวะเพศ เพื่อจะเปิดโอกาสให้ทำงาน จะทำการแข็งตัวดีกว่า มากกว่ากลุ่มที่ลงนอนหงายเลย ส่วนผู้ที่กลัวเข็มฉีดยาแล้วไม่อยากเห็นปลายเข็ม ปัจจุบันเรามีเครื่องช่วยฉีดยาเรียกว่า peninject มาช่วยทำให้การฉีดยาเป็นการง่ายขึ้น เพื่อแต่ดูดยาเข้าไปในกระบอกฉีดยาก่อน แล้วใส่ใน peninject ซึ่งรูปร่างคล้ายปากกา เมื่อฉีดยาแล้วจะรู้สึกง่ายขึ้น ง่ายกว่าเดิมมาก caverject ยาฉีดแท่งนี้ดีที่ว่าไม่ต้องแช่เย็น บรรจุใน peninject นำไปใช้ที่ไหนก็ได้

ส่วนการใช้ muse นั้น คำแนะนำพิเศษ คืออยากให้ใส่ยางรัดที่โคนก่อน หลังจากที่ได้ไปปัสสาวะมาแล้ว บางคนสะดวกใช้ K-Y 1 หยดๆ ลงที่ปลาย (meatus) ของอวัยวะเพศแล้วสอด muse เข้าไปที่ urethra กรุณายืนเฉยๆ แล้วคลึงหรือนวดอวัยวะเพศเพื่อให้ muse ละลายประมาณ 10-15 นาที จนอวัยวะเพศตั้งตัว หรือแข็งตัวขึ้นค่อยๆ ปล่อยเอายางรัดออกจากโคน ทำยืน หรือท่า doggy pattern เป็นท่าที่แนะนำให้ใช้ในการมีเพศสัมพันธ์ช่วยทำให้ยา fix ตีก่อนที่จะลื่นตัวลงนอน

ผู้ป่วยที่มีเบาหวานจะใช้ยา sildenafil ได้ไม่เต็มที่ จากการทดลองได้ผลแค่ 57% เพราะฉะนั้นการใช้ยาแต่ละชนิด ประเภท จึงยังต้องเลือกดูว่าผู้ป่วยประเภทไหน อายุมากน้อย ความเหมาะสมให้ช่วยจัดการต่อไป

ส่วนผู้ป่วยที่มีอารมณ์ทางเพศผิดปกติ อายุน้อย อาการหลังเร็ว ต้องอาศัยการสัมภาษณ์เป็นตัวหลัก การทดสอบโดยใช้ Nocturnal Penile Tumescence นั้น ปัจจุบันได้ลดน้อยลงไปมาก เกือบจะไม่มีที่ใช้เลย แต่การทำ Color Duplex Ultrasound ก็ตาม ถึงแม้จะบอกได้บางครั้งว่ามีเส้นเลือดตีบตันก็ยังคงต้อง evaluate ต่อไปอีก การมีเส้นเลือดตีบตันของผู้ป่วยที่มาหาเรานั้น เป็นตามอายุอยู่แล้ว จึงเกือบเรียกได้ว่าไม่มีที่ใช้นัก ยกเว้นบางคนของผู้ป่วยที่มีอายุน้อย มีประวัติ trauma อุบัติเหตุที่ perineum หรือผ่าตัดมาก่อน ซึ่งก็บอกก่อนได้โดยประวัติคนไข้อยู่แล้ว

ในอนาคตรักษา ED นั้นจะมีมากมาย การรักษาจะอยู่ในมือของแพทย์ GP หรือแพทย์ประจำครอบครัว เรื่องส่วนตัวเหล่านี้ไม่ใช้มาเปิดเผยกับแพทย์คนอื่น หรือบุคคลอื่น การรักษาที่รักษาตามขั้นตอน คือ ยารับประทาน ยาฉีด หรือถ้าเหลือบ่ากว่าแรงก็ค่อย refer มายัง urologist ด้านศัลยศาสตร์ระบบทางเดินปัสสาวะเพื่อดูแลต่อไป

การมียาต่างๆ เช่น topical gel หรือว่าการเปลี่ยน chromosome เปลี่ยนเนื้อเยื่อให้ดีขึ้น ก็จะเป็นตัวที่ดี ใช้รักษาผู้ป่วยต่างๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Heaton JP, Morales A, Adams MA; et al. Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. *Urology* 45:200, 1995.
2. Zorgniotti AQ, LaFleur RS. Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *J Urol* 133:39, 1995.
3. Stief CG, Holmquist F, Djamilian M, et al. Preliminary results with the nitric oxide donor linsidomine chlorhydrate in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 148:1437-1440, 1992.
4. Nicholas K. Terrett, Andrew S. Bell, David Brown and Peter Ellis, et al. Sildenafil (Viagra), A potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Leaders*, Vol.6, No.15, pp.1819-1824, 1996.

O1. IMMUNOTHERAPY OF HUMAN GLIOBLASTOMA MULTIFORME USING OK-432, AN IMMUNE STIMULANT. THE DETECTION OF TUMOR-DERIVED IMMUNE SUPPRESSOR(S)

Rung-Arune Luankosolchai*, Adisak Wongkajornsilp*, Sukit Haubprasert*, Voravut Chanyavanich**, Nantasak Tisavipat**

**Department of Pharmacology, and **Department of Surgery, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700*

ABSTRACT

Approximately 20 new cases of glioblastoma multiforme have been diagnosed annually at Siriraj Hospital. Glioblastoma multiforme is the most invasive of the astroglial neoplasms with a tendency to spread widely throughout the brain. Glioblastoma is very often extensively spread by the time of diagnosis, leading to unresectability, inadequate local control and a consistently poor prognosis. The length and quality of survival have improved only minimally through neurosurgical technique, radiotherapy and chemotherapy. Radical surgery and radiotherapy remain the cornerstone of treatment. A very modest contribution is added by conventional chemotherapy. Therefore, a novel therapeutic model is required for this cancer. We proposed that OK-432, a heat-treated and penicillin-treated lyophilized powder of the Su substrain of *Streptococcus pyogenes* A3, could be used as an immunomodulating agent to treat this cancer. It has a biological response modifier like BCG. Addition of OK-432 to peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of these patients should result in the enhancement of NK cell activity and autologous tumor killing activity. We measure the proliferation of PBMC in the presence or absence of cultured autologous tumor cells. We found that OK-432 enhanced the proliferation of PBMC and this proliferation was suppressed in the presence of tumor cells in a dose-dependent relationship. This immune suppression is probably caused by tumor-derived immunosuppressors or by toxic metabolites excreted from tumor cells. Additional experiments will be performed to verify the nature of this immunosuppressor. Future therapeutic model may aim at the strengthening of immune system bypassing this suppression.

O2. SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN BLOOD OF PATIENT WITH PARKINSON'S DISEASE

Sirintorn Pinweha^{*}, Prasert Boongird^{**}, Udom Chantharaksri^{*}, Jithanorm Suwantamee^{***}, Piyarat Kovitrapong^{****}, Yupin Sanvarinda^{*}

^{*}Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University,

^{**}Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, ^{***}Department of Neuro-psychiatry, Pramongkutklao

Medical College, ^{****}Neuro-Behavioral Biology Center, Institute of Science and Technology for research and Development, Mahidol University

ABSTRACT

Oxidative stress secondary to dopamine metabolism has been proposed as a potential pathogenic factor in the degenerative process of Parkinson's disease (PD). Biochemical abnormalities extending beyond the central nervous system have been identified in these patients. The aim of this study was to investigate the biochemical changes of oxygen free radical-metabolizing enzyme in erythrocytes of these patients and also to investigate whether there is any differences in the antioxidant activity between early and advanced cases of PD. Twelve diagnosed patients, without any clinical fluctuations (NF), nine patients in a late phase of the disease with severe motor fluctuations (MF) in response to levodopa therapy, and seventeen normal controls (NM) were included in this study. Erythrocyte superoxide dismutase (SOD) was determined as a measure of antioxidant activity. Significant lowering of SOD activity was found among MF group compared with NF and NM (26.10 ± 8.56 , 55.40 ± 14.84 , 48.78 ± 12.07 u/ 10^6 cell, respectively). However, there was no significant difference of SOD activity between NF and NM. These findings indicate the inverse relationship between the activity of SOD and the severity of the disease and may suggest the neuroprotective role of antioxidant agents.

O3 EFFECTS OF CU763-14-08 AND CU763-14-11 ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA)

ผลของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

นิตยา เ็นสูงเนิน* ชำนาญ ภัทรพานิช** ประสาน ธรรมอุปกรณ์***

*สหสาขาเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ** ภาควิชาเภสัชเคมี

*** ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330

บทคัดย่อ

ศึกษาฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 (1×10^{-4} M) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่า CU763-14-08 และ CU763-14-11 มีผลเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจใน 1-3 นาทีหลังจากการให้สารดังกล่าว การให้ propranolol (1×10^{-6} M) ก่อน 5 นาทีแล้วจึงให้สาร พบว่า propranolol สามารถยับยั้งแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาได้ ($p < 0.05$) และเมื่อให้ CU763-14-11 ร่วมกับ amitriptyline (1×10^{-6} M) พบว่าสามารถยับยั้งแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและขวาได้ ($p < 0.05$) แต่ไม่เห็นผลเมื่อให้ร่วมกับ CU763-14-08 เมื่อให้สารร่วมกับ tyramine (1×10^{-6} M) เพื่อทดสอบสารในกลุ่มหนูทดลองที่ได้รับ reserpine (5 mg/kg/day: IP; เป็นเวลา 2 วัน) พบว่าสามารถยับยั้งแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนซ้ายและขวาได้ ($p < 0.05$)

จากการทดลองนี้แสดงว่า CU763-14-08 และ CU763-14-11 มีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจ ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวกับกลไกการหลั่งสาร norepinephrine

P1. THE ONE MINUTE TEST TO DISCRIMINATE BETWEEN A DILUTED AND AN ABSOLUTE ETHYL ALCOHOL WITH DEMONSTRATION

Prasert Songkittiguna

Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

A piece of a projector physiograph recording film (2 x 10 cm) was made to become a circle (2.5-cm diameter) by hand. One end of the film was fixed on a hard paper, whereas the other end of the film was glued perpendicularly with a red pointer (0.2 x 2 cm) made from a small piece of the film. The unknown alcohol sample (0.5 ml) having previously soaked to a medical grade cotton on a piece of wood stick. Then it was positioned at the center point between the film space. No film contact was allowed. The counter-clockwise turning of the film pointer, the unknown sample was diluted ethyl alcohol; while the opposite direction (anti-clockwise), the absolute ethyl alcohol was indicated. These phenomena might be due to the difference in the specific gravity in air of the diluted and the absolute ethyl alcohol (the diluted ethyl alcohol is 0.9289 at 25 °C, and the absolute ethyl alcohol is 0.7871 at 25 °C). It may be concluded, therefore, that a quick identification of the diluted and the absolute ethyl alcohol is made possible by the use of the projector physiographic film and this can be done on spot by the user. A projector physiograph recording film (250 ft roll) accompanying a physiograph, PMP-44 E&M Instrument Company, Inc. Houston, Texas, U.S.A. Alcoholometric table in Thai Pharmacopoeia, Volume 1, 1987 pp.417-419. Published with the co-operation of the Drug Committee and the Food and Drug Administration of Thailand by Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health Bangkok 10100, Thailand. The test should be performed in a controlled room temperature of 25°-26°C.

P2. A GROWTH OF SOME FUNGI USING WATER VAPOUR : A NEW AND COSTLESS METHOD

Prasert Songkittiguna

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

ABSTRACT

10 ml of demineralized water were kept in a 50 ml plastic container with a tight plastic cap (PCC 14 DR U.S.A). A small round bamboo wood (2mm-diameter, 3.5 cm length) was broken by bending with the clean hands on both ends in order to make it fit into the upper part of the container. The bamboo wood was placed inside the container above the water level about 4 cm prior to the cap was in its position. It was kept in the room temperature varying from 26-30 °C during the daytime and 24-26 °C at night. The white and yellow hyphae of fungi were seen along side of each bamboo wood 3 day after experiment. Interestingly, one of them inhabited separately on each middle-half of the wood. Then at one additional day, the black spores were seen on the top end of the white hyphae half; whereas none was seen on the yellow half. However, after sterilization of the bamboo with a hot-air oven (120 °C) 30 min, then the same process as above was performed. There was no fungal growth on the stick after 14-day incubation. The growth of the fungi which inhabit on the bamboo could be due to a suitable environment (the humidity and the of nutrient, the cellulose from the bamboo). This finding is applied to identify the existence of fungi in the wooden toothpick and is currently used to test the killing action of some antifungal antiseptics.

P3. THE EFFECT OF MAGNESIUM SUPPLEMENTS ON THYROID HORMONE AND GROWTH OF BROILERS

Wilai Rattanatayarom^{*}, Kris Angkanaporn^{**}, Hans-Georg Classen^{***}

^{}Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand, ^{**}Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, ^{***}Department of Pharmacology and Toxicology of Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany.*

ABSTRACT

30 white Arbor-Acre broilers (15 males ; 15 females) aged ca 4 weeks weighing between 778 ± 74 g (mean $\pm$ SD) were maintained under identical field conditions. The broilers were randomly divided into 3 groups: The control group (G1, n=10) was fed with standard feed (Mg contents 66 mmol/kg dry weight measured by analysis, protein 19%, and fat 4%) and tap water (Mg contents 0.29 mmol/l measured by analysis) as drinking water ad libitum. The Mg-normal group (G2, n=10) and Mg-high group (G3, n=10) were treated with the same food but drinking water was enriched with Mg in form of magnesium-L-aspartate hydrochloride (MAH). MAH was added in 2 concentrations, 4 g/l and 8 g/l respectively, yielding approximately 16 and 32 mmol Mg/l. Water was offered ad libitum for 3 weeks. Mg was supplemented in drinking water in G2, G3 until the end of the experiment. Blood collection was done 4 times with heparinized syringes from wing-vein of unfasted animals at the starting week (W0), at one week (W1), two weeks (W2), and three weeks (W3) after Mg supplementation. Totally 116 heparinized blood samples were immediately centrifuged at 4,500 rpm for 10 minutes, then plasma samples of broiler in each week (W0, W1, W2, W3) were separated and stored at -20°C until measurements. All samples were analysed for Mg and Ca with atomic absorption spectrophotometer from Shimadzu model 680 and T3, T4 were analysed by enzymun-test[®] T3 and enzymun-test[®] T4 enzyme-immunological test from Boehringer by using the ES 700. Data were analysed statistically using SPSS for window version 6.1.3. At week three of the experiment, broilers in G3 had higher weight gain than G1 and G2. Feed conversion rate was also significantly better ($P < 0.05$) in G3 than G1. Plasma Mg significantly increased ($P < 0.05$) during week 1 to 3 as compared to the initial values of week 0 while there was no change in plasma calcium. Hormone T3 was significantly increased and higher ($P < 0.05$) in G3 than G1 at week 1 of the experiment. Plasma T3 level declined during week 2 to week 3 but level of T3 in G2, G3 still were higher than G1. Plasma T4 was higher in G2 and G3 than G1 ($P > 0.05$) and the T4 level was increased and highest at week 2 and decreased at week 3 of the experiment in all groups of broilers. The results suggest that Mg supplementation can increase the level of T3 and T4 in broilers. This increased thyroid hormone may be one of the factor that improves growth in Mg-treated groups.

P4. THE EFFECT OF FLUVASTATIN ON HEPATOTOXICITY OF GEMFIBROZIL IN WISTAR RATS

Srichan Phornchirasilp^{*}, Tulaya Potaros^{**}, Aranya Waicharoen^{*}

^{*}*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand,* ^{**}*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakornnarkoy, Thailand.*

ABSTRACT

Gemfibrozil has been widely used to treat hypertriglyceridemia. But there are evidences indicated that gemfibrozil induced hepatomegaly and hepatic peroxisomal enzymes in rodents. Fluvastatin is a new antihypercholesterolemic drug which has no effect on microsomal and peroxidomal enzymes. In this experiment, the effect of fluvastatin combined with gemfibrozil on plasma lipid parameters, liver mixed function oxidase and peroxisomal marker enzymes in male wistar rats had been studied and compared with gemfibrozil alone. Rats were orally administered gemfibrozil (200 mg/kg twice a day) alone, or in combination with fluvastatin (2.5, 5, and 10 mg/kg/day) for 4 weeks. The plasma cholesterol-lowering effect of gemfibrozil was obtained after 4 weeks of continuous drug treatment (the cholesterol level is 84.47% of control group). When gemfibrozil was fed in combination with fluvastatin, at doses of 2.5 and 5 mg/kg/day, rats serum cholesterol level could be seen since the fourth and the first week (the cholesterol level are 91.38% and 93.34% of gemfibrozil-treated group). All drug-treated groups exhibited significant hypotriglyceridemic effect at the first week. But only fluvastatin, at dose of 5 mg/kg/day, could potentiate the triglyceridemic-lowering effect of gemfibrozil (the triglyceride level decrease from 86.23% to 81.36%) after 2 weeks of drug treatment. Fluvastatin did not alter the percentage of liver weight per body weight ratio induced by gemfibrozil. But fluvastatin 2.5 mg/kg/day significantly decreased the induction effect of gemfibrozil on total liver protein content after 2 weeks of drug treatment (the total protein content is 96.21% of gemfibrozil-treated group). In addition, this dose of fluvastatin also markedly reduced the induction effect of gemfibrozil on microsomal protein content at the fourth week (the microsomal protein content is 96.60% of gemfibrozil-treated group). On the contrary, 5 mg/kg/day dose of fluvastatin could reduce the total liver protein and microsomal protein content induced by gemfibrozil since the first week of drug administration. Fluvastatin in this combination also exhibited the inhibitory effect on the elevation of cytochrome p-450 level-induced by gemfibrozil at the first week (the cytochrome p-450 level are 77.40% and 63.38% of gemfibrozil-treated group). This effect of fluvastatin was found to be dose-dependent. The effects on peroxisomal enzymes (catalase and fatty acyl CoA oxidase, FCO) were the same as that obtained in cytochrome p-450, but occurred after 2 week (dose 2.5 mg/kg/day) and 1 week (dose 5 mg/kg/day) of drug administration (the catalase activities are 94.61% and 89.77% and the FCO activities are 85.74% and 91.18% of gemfibrozil-treated group). Moreover, when gemfibrozil was administered concomitantly with 5 mg/kg/day of fluvastatin, a marked increase in the activity of serum transaminase (SGOT, SGPT), and creatine phosphokinase (CPK) were found since the first week of drug treatment (the

activities of SGOT, SGPT and CPK are 110.31%, 111.31% and 113.50% of gemfibrozil-treated group). Rats treated with gemfibrozil and fluvastatin 10 mg/kg/day were died during the first week with a marked elevation of these enzymes activity. Our data suggested that eventhough fluvastatin could potentiate gemfibrozil in reducing serum lipid levels, decreasing the microsomal and peroxisomal-induction effect of gemgibrozil, but it increased drug toxicity. Thus, the clinical benefit seemed to be low.

P5. THE EFFECTS OF EXOGENOUS ARACHIDONIC ACID ON CYCLOOXYGENASE ACTIVITY AND ISOFORM EXPRESSED IN ENDOTHELIAL CELLS

Duangporn Plasen^{*}, Pravitt Akarasereenont^{*}, Kitirat Techatraisak^{**}, Athiwat Thaworn^{*}, Sirikul Chotewuttakorn^{*}.

^{}Department of Pharmacology ^{**}Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok 10700.*

ABSTRACT

Prostaglandin (PGs) have numerous cardiovascular and inflammatory effects. Cyclooxygenase (COX) is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to PGs, prostacyclin (PGI₂) and thromboxane (TX) A₂. PGI₂ is the major COX metabolite released from endothelial cells which participating in inflammation, atherosclerosis, thrombosis etc. Endothelial cells can be activated by arachidonic acid (AA) and its metabolites. Here, we have investigated the effects of AA on the PGI₂ released from human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) by measuring the production of 6-keto-PGF_{1α} (a stable metabolite of PGI₂) in the supernatant at various arachidonic acid concentrations and variable times of AA incubation. We also studied the effects of AA on COX protein expressed in HUVEC. HUVEC was obtained from babies born to normal pregnancy and grown in T25 flasks with endothelial cell (EC) medium supplemented with 10% fetal calf serum until confluent. The cells were then subcultured into 96-well culture plates, allowed to grow to confluent and replaced with fresh medium containing AA (0.1, 1, 10 and 20 μM). Cell were incubated at 37° C under 5 % CO₂ concentration in the CO₂-incubator for variable periods of times (5, 10, 20 and 30 minutes). After which time, 6-keto-PGF_{1α} in the supernatant medium was measured by using enzyme immunoassay (EIA). The remained cells were extracted to detect COX protein expression using specific antibody to COX-1 and COX-2. Cell respiration, an indication of cell viability, was assessed by the mitochondrial-dependent reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) to formazan. Either various concentrations (0.1-20 μM) or variable periods of times (5-30 minutes) of AA had any effect on cell viability. Control HUVEC without AA released undetectable amount of 6-keto-PGF_{1α} (< 3 pg/ml). At various concentrations of AA, HUVEC activated with exogenous AA could release higher amount of 6-keto-PGF_{1α} in a dose dependent manner. Interestingly, time of AA incubation did not affect the 6-keto-PGF_{1α} production at lower doses of AA (0.1, 1 and 10 μM). However, the higher concentration of AA (20 μM) was trend to produce the higher 6-keto-PGF_{1α}. Moreover, AA did not effect on COX protein expressed in HUVEC which were expressed COX-1 protein but not COX-2 protein. Thus, exogenous AA can increase PGI₂ released from HUVEC in a dose dependent manner but not time dependent. The increased PGI₂ release from HUVEC was from COX-1 function.

P6. SOCIAL ISOLATION ENHANCES THE RESPONSE TO DESIPRAMINE IN THE OPEN FIELD TEST

Chirawat Kasemsook, Noppamars Wongwitdecha

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Rama VI Road, Bangkok 10400, THAILAND.

ABSTRACT

Social isolation after weaning results in a number of behavioral modification in the adult animals and alters the responsivity to various psychotropic drugs. The present study, we compared isolation and socially reared rats in two complementary paradigms for assessing responding to the open field test. Both isolation and socially reared rats were individually exposed to the circular open field arena either without drug pretreatment or following systemic administration of the selective noradrenaline uptake inhibitor, desipramine or saline. Male Wistar rats were raised from weaning either alone (isolation rearing) or in groups of five rats/cage (social rearing). After four weeks, both isolation and socially reared rats were tested for their sensitivity to desipramine using the open field test. The results demonstrated that drug free isolation reared rats showed hyperlocomotion and had significantly more number of rears ($P < 0.05$) than socially reared rats, but field arena. Intraperitoneal injection of desipramine (5, 10 and 20 mg/kg) 24, 5 and 1 h to both isolation and socially reared rats caused a dose related reduce locomotion as indicated by reduction of total zone transitions compared to the saline treated groups. The hypolocomotion effect of desipramine was greater in isolation than socially reared rats ($P < 0.05$). These results show that social isolation in the early stage of life alters the open field behavior of the adult rats and increases the hyponotion effect of the selective noradrenaline uptake inhibitor, desipramine. Isolation rearing may produce some of its behavioral effects through central adrenergic mechanisms.

P7. EVALUATION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AS LIGAND FOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR.

Buanas Wongsud*, Srichan Phornchirasilp** and Dennis R Feller*

**National center of Natural products for Development, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of Mississippi, USA.*

*** Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Thailand.*

ABSTRACT

Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) possess the antipyretic, analgesic and antiinflammatory effects. The main mechanism is the inhibition of cyclooxygenase activity. To study whether NSAIDs were ligands for Peroxisome Proliferator Activated Receptor α (PPAR α), which might be another pathway to relief the inflammatory responses, H4IIEC3 cells could be used. In transactivation assay, H4IIEC3 cells were transfected by rat acyl CoA oxidase-luciferase plasmid. The result showed that ibuprofen, ketoprofen, naproxen, salicylic acid, indomethacin and diclofenac but not for mefenamic acid was ligands for PPAR α . S(+)-ketoprofen and S(+)-ibuprofen were almost the same efficacy. They produced the maximal response 528.4 and 531.9% of control, respectively. The EC₅₀ of S(+)-ketoprofen and S(+)-ibuprofen were 1.905×10^{-5} and 2.11×10^{-5} M in PPAR α activation. Indomethacin produced small response. It produced the maximal response only 288.57% of control at 300 μ M. The rank order for PPAR α activation was S(+)-ketoprofen $\geq$ S(+)-ibuprofen $>$ R(-)-ketoprofen $\geq$ R(-)-ibuprofen. Ibuprofen and ketoprofen isomers were tested for stereoselective activation to PPAR α . The results showed that S-isomers of these drugs were more active than R-isomers. Using the biochemical assay to measure the hepatic peroxisomal fatty acyl CoA oxidase activity, they exhibited the same rank order, S-ketoprofen $>$ S-ibuprofen $>$ R-ibuprofen $\geq$ R-ketoprofen. To study the stereoselective effect on PPAR γ activation, CV-1 cells were co-transfected with the PPAR γ and the response element of rat adipocyte differentiation-luciferase plasmid. Contrast to PPAR α activation, indomethacin was the most active drug for PPAR γ activation, then R-ibuprofen and S-ibuprofen, respectively. Thus our result proposed that NSAIDs were ligands for both isoforms of PPAR and this might be an additional mechanism of them.

Pharmacology in the Next Millennium

**8th Southeast Asia Western Pacific
Regional Meeting of Pharmacologists**

Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan

November 1-5, 1999



Second Announcement

Topics

- ☐ 01 Carcinogenesis, mutagenesis and apoptosis
- ☐ 02 Cardiovascular pharmacology
- ☐ 03 Cellular electrophysiology
- ☐ 04 Clinical pharmacology
- ☐ 05 Cytokines and inflammation
- ☐ 06 Drug tolerance, dependence and abuse
- ☐ 07 Free radical and antioxidants
- ☐ 08 Gene therapy
- ☐ 09 ICH on development of new drugs in Asia-Pacific region
- ☐ 10 Inflammation and asthma
- ☐ 11 Natural toxins
- ☐ 12 Neuropharmacology
- ☐ 13 Neurotoxicity
- ☐ 14 Nitric oxide, endothelins and endothelium-derived factors
- ☐ 15 Pharmacology of herbal medicines and natural products
- ☐ 16 Pharmacokinetics, drug metabolism and pharmacogenetics
- ☐ 17 Receptors and signal transduction
- ☐ 18 Teaching of pharmacology in Asia-Pacific region
- ☐ 19 Toxicology
- ☐ 20 Others

Invited Speakers

- | | |
|--|----------------------------------|
| Anggard, Erik E. (London) | Arita, Makoto (Oita) |
| Birkett, Don (Adelaide) | Branch, Robert A. (Pittsburgh) |
| Chan, Margaret (Hong Kong) | Chan, Y.S. (Hong Kong) |
| Chang, C.C. (Taipei) | Chiou, Win L. (Chicago) |
| Chuang, De-Maw (Bethesda) | Doehmer, Johannes (Munich) |
| Endoh, Masao (Yamagata) | Gallagher, Joel P. (Galveston) |
| Gallagher, Patricia Shinnick (Galveston) | Han, Chide (Beijing) |
| Han, Ji-Sheng (Beijing) | Hashida, Mitsuru (Kyoto) |
| Hidaka, Hiroyoshi (Nagoya) | Hill, S. J. (Nottingham) |
| Ho, Ing-Kang (Jackson) | Jones, Robert (Hong Kong) |
| Karin, Michael (La Jolla) | Kim, Kee-Won (Chonju) |
| Kola, Ismail (Clayton) | Kumana, Cyrus R. (Hong Kong) |
| Lang, C.C. (Kuala Lumpur) | Man, Ricky Y. K. (Hong Kong) |
| Masaki, Tomoh (Osaka) | Mishina, Masayoshi (Tokyo) |
| Miyamoto, Eishichi (Kumamoto) | Morita, Ikuo (Tokyo) |
| Murota, Sei-itsu (Tokyo) | Narumiya, Shuh (Kyoto) |
| O'Donnell, S. R. (Queensland) | Onodera, Kayoko (Tokyo) |
| Panettieri, Reynold A (Philadelphia) | Reiter, Russell J. (San Antonio) |
| Sim, M. K. (Singapore) | Sugiyama, Yuichi (Tokyo) |
| Szabo, Csaba (Cincinnati) | Tomlinson, Brian (Hong Kong) |
| Tseng, Leon F. (Milwaukee) | Tsuji, Akira (Kanazawa) |
| Ueda, Hiroshi (Nagasaki) | Vane, John (London) |
| Wong, Ellick C. K. (Singapore) | Wong, Peter T.H. (Singapore) |
| Wong, Tak Ming (Hong Kong) | Wong, Yung Hou (Hong Kong) |
| Zhou, X. F. (Adelaide) | |

General Information

Date

November 1-5, 1999

Congress Venue

Taipei International Convention Center (TICC)

Official Language

English is the official language of this conference.

Registration

Official registration form will be forwarded together with the final announcement.
Please contact the Congress Secretariat for further information.

Accommodation & Tour

Information to be included in the final announcement.

Climate

From September to November, the climate is at its most pleasant with clear sunny days and average temperatures of 20°C ~ 24°C (68°F ~ 79°F). Evenings can be chilly and you may need a light jacket.

Scientific Program

The scientific program of the Congress will be composed of Pre-Congress Seminar, plenary lectures, symposia and scientific posters. Further information will be provided in the final announcement.

Exhibition

Commercial exhibition will be held at Taipei International Convention Center (TICC) from November 2-5, 1999.

Congress Secretariat

8th SEA/WPRMP

c/o TCM

P. O. Box 68-439, Taipei, Taiwan

Tel: +886-2-2523-6017 Fax: +886-2-2537-7479

Email: tcm@ms5.hinet.net

The 8th Southeast Asian/Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists

Taipei International Convention Center, Taipei, Taiwan

November 1-5, 1999

Preliminary Application Form

Please complete and return this form by Facsimile or mail to Congress Secretariat for further correspondence

Congress Secretariat

8th SEA/WPRMP

c/o TCM

P.O. BOX 68-439, Taipei, Taiwan

Tel : +886-2-2523-6017 Fax: +886-2-2537-7479

E-mail: tcm@ms5.hinet.net

(PLEASE TYPE OR PRINT IN BLOCK LETTERS)

Name: Prof./Dr./Mr./Ms. _____

Institute: _____

Address: _____

Tel: _____ Fax: _____

E-mail: _____

☐ I wish to receive the Final Announcement & Registration Form.

☐ I will attend the meeting.

☐ I will be accompanied by _____ person(s).

☐ I intend to present a paper.

Title: _____

Signature: _____

Date: _____

Affix
Stamp
Here

To: Congress Secretariat

8th SA/WPRMP

c/o TCM

P.O.Box 68-439, Taipei

Taiwan

**สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ร่วมกับ บริษัท ควอลิเมด จำกัด**

ขอเชิญฟังการบรรยายทางวิชาการ

เรื่อง

**Minerals: Its Absorption and Roles
in Human Health**

โดย

Dr.H DeWayne Ashmead

**วันจันทร์ที่ 26 เมษายน 2542 เวลา 13.00-15.00 น.
ณ. ห้องพิมานแมน โรงแรมริเจนท์ ถนนราชดำริ กรุงเทพฯ**

สำรองที่นั่ง โปรดติดต่อ คุณจินตนา 2775806

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

The Thai Journal of Pharmacology serves as the official journal of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand. The journal is designed to contribute to the publication of researches and information exchanges in the field of pharmacology and related fields. The manuscripts should not have been published before. Original full length scientific research papers, short communication, case report, letter to editor, minireviews, pharmacological digest and new drugs profile will be included in this journal.

Manuscripts

Three copies of manuscripts, diskette(s) and illustration(s) are required. Manuscript of research articles should be written in English, the others can be either English or Thai. The preparation of the manuscript should be in the form of Microsoft Word (font: Times New Roman size 10). Pages should be numbered consecutively, including the title page.

Table and illustration should be numbered with Arabic figures consecutively in the order of first citation in the text and supply a brief title for each. Explain in footnote all non-standard abbreviation that are used. Illustrations should be professionally drawn and photographed or produced on a laser printer.

Nomenclature should follow the recommendations of the International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC), and the International Union for Biochemistry (IUB). All measurements must be in System International (SI) units.

Research articles

The research papers should contain a) title, b) abstract, c) keywords, d) introduction, e) material and methods, f) result, g) discussion, and h) references.

The title page: Should contain the title of the article, author(s) name and affiliation (s) laboratory or institute of origin and address. Name and complete address of author responsible for correspondence about the manuscript should be also placed at the foot of the title page.

An abstract: Limited to approximately 250 words should be carried in this page. It should be informative and state concisely what was done, results obtained and conclusion.

Keywords: Three to ten keywords or short phrases appropriate for subject indexing should be typed at the bottom of abstract.

Introduction: State clearly the purpose of article, the rationale for the study or observation. Relevant previous study should be cited and do not review the subject extensively.

Materials and Methods: Describe the sufficient detail of the method, experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the method, apparatus (manufacturer's name and address in parenthesis). Give references to established method, study design and statistical method.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Only important observations should be summarized and emphasized. Do not repeat in the text all the data in the tables or illustrations.

Discussion: Comment on the results and integrate them with the existing knowledge and point out the field. Recommendation may also be included.

Acknowledgement: Persons, financial or technical helps which have contributed to the paper should be acknowledged in a paragraph.

References: Place the numbered references consecutively in the order in which they are first mention in the text. Use the style of the examples below:

Examples

Articles in journals

- (1) Standard journal article (List all authors, but if the number exceeds three give three followed by et al)

You CH, Lee KY, Chen RY, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, blotting and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:311-314.

- (2) Organisation as author

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:742-744.

- (3) No author given

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283-628.

- (4) Volume with supplement

Magni F, Borghi S, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 suppl 5:75-78.

- (5) Books and other monographs

- 5.1 Personal author(s)
Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.
- 5.2 Editor(s), compiler as author
Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache*. New York: Springer-Verlag, 1988.
- 5.3 Chapter in a book
Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing, 1980:494-543.
- 5.4 Conference proceedings
Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. *Proceeding of the first AMA National Conference on Child Abuse and Neglect*; 1984; Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

- (6) Dissertation

Youseff NM. *School adjustment of children with congenital heart disease* (dissertation). Pittsburg (PA): Univ of Pittsburg, 1988.

- (7) In press

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science*. In press.

Reviews

All reviews are usually peer-reviewed. If the manuscript is written in Thai, English title and abstract are also required.

Short communication

Short communication should contain new and unpublished results in a short form. It should not exceed 2 print pages and may contain one table and one illustration.

Manuscript submission

All manuscripts are to be submitted to editor or associate editors, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Chulalongkorn Hospital, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. All papers will be critically reviewed by invited referees. Reviewers' comments are usually returned to the authors. The editorial board will decide upon the time of publication and retain the right to modify the style of contribution. However, major changes will be agreed with the authors. Authors will receive 25 reprints free.

Copyright

The Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand holds the copyright on all material appearing in the journal.

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า
ที่อยู่
โทรศัพท์

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ ฉบับที่ เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนบัตรในนาม “ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา”
ส่งจ่าย ป.ณ. ปทุมวัน เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....
()

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสาร เภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา
2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา
3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)
อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)

ทะเบียนประวัติ

นาย

1. ชื่อ นาง ชื่อสกุล

นางสาว

ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่)

2. เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน

ที่อยู่ / อีเมล

4. สถานที่ทำงาน

.....โทรศัพท์/แฟกซ์

5. តើនៅឯណា?

.....โทรศัพท์/แฟกซ์

6. ที่อยู่ถาวร

.....โทรศัพท์/แฟกซ์

7. ประวัติการศึกษาชั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

ปี พ.ศ.

ชื่อสถานศึกษา

วุฒิที่ได้รับ

8. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

นาย
ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล
นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและ
ขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย
เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี
ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ
(ผ่อนชำระได้ 2 งวด งวดละ 500 บาท)

ลงชื่อผู้สมัคร

()

**สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ขอขอบพระคุณผู้ให้การสนับสนุน
การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 ดังต่อไปนี้**

1. บริษัท เนสท์เล่ (ประเทศไทย) จำกัด
2. บริษัท เอ็กซ์ เมเรียน รุชเซล (ประเทศไทย) จำกัด
3. บริษัท โคคา โคล่า (ประเทศไทย) จำกัด
4. บริษัท เซอร์เวียร์ (ประเทศไทย) จำกัด
5. บริษัท โอสดสภา จำกัด
6. บริษัท แอสตรา (ไทย) จำกัด
7. บริษัท แจนเซน ฟาร์มาซูติก จำกัด
8. บริษัท เบอลี ยูคเกอร์ จำกัด
9. บริษัท วอร์เนอร์-แลมเบิร์ต (ประเทศไทย) จำกัด
10. บริษัท ยู.ซี.บี. จำกัด
11. บริษัท บี. เอ็ล.เอช เทรตติ้ง จำกัด
12. บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด
13. บริษัท ควอลิเมต จำกัด

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2541-2542

กรรมการที่ปรึกษา

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
ศ.(พิเศษ)พญ. มณฑิรา ตันต์เกียร
รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
ศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์
ศ.ดร.อำนาจ ถิฐาพันธ์
รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน

นายกสมาคม

รศ.พญ.สุนา ชมพูทวีป

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

อุปนายก

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เลขาธิการ

รศ.สุพัสชา วิทยเลิศปัญญา

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล

เหรียญกษาปณ์

พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภักธกิจวานิช

ปฎิคม

รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล

บรรณาธิการวารสาร

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

ทะเบียน

พ.อ.หญิงนิสามณี สัตยาบัน

จุลสาร

ผศ.ดร.วัชรวิทย์ ลิ้มปณสิทธิกุล

กรรมการกลาง

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

รศ.น.สพ. พิระพล อยู่สวัสดิ์

ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี

พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์

ผศ.วณิ ทวีทรัพย์

ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ

ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ผศ.สุภาพร พงศกร

ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสริณนที

อ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์

อ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี

อ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ผศ.ทญ.วรางคณา ชิตช่วงชัย

MUSE®

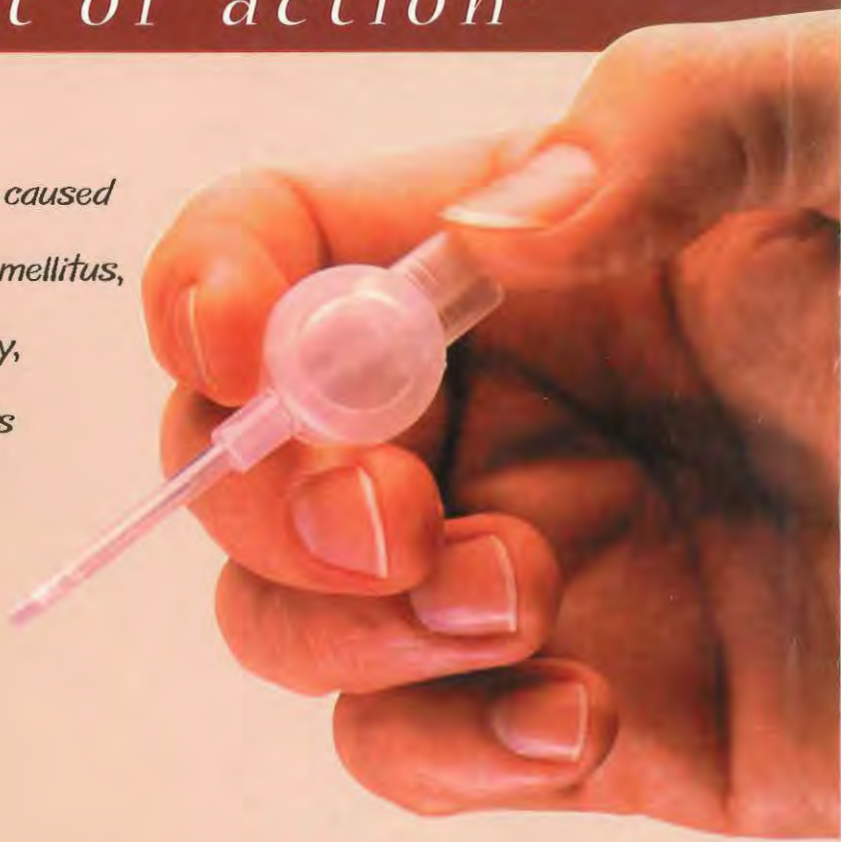
(alprostadil)



An effective treatment of erectile dysfunction
Local problem, local solution

- ✓ *favourable safety profile*
- ✓ *fast onset of action²*

80% of erectile dysfunction caused
 by organic diseases : eg diabetes mellitus,
 vascular disease, spinal cord injury,
 endocrine disorders. These patients
 are taking many medications
 for treatment¹. Muse is effective
 in treating erectile dysfunction
 regardless of the causes².



JANSSEN - CILAG

Further product information available on request Tel. 2070252

Ref. 1. Zonszein J. Uro clin. North Am 1995; 22: 789-802 2. Padma-Nathan H. NEJM. 1997; 336: 1-7

MUSE (alprostadil) 250 500 and 1000 mcg MUSE is a sterile, single-use transurethral system for the delivery of alprostadil to the male urethra. Alprostadil is formed into an urethral stick (1.4mm in diameter by 3mm or 6mm in length) which is contained in the tip of the polypropylene applicator. Therapeutic Indications 1. Treatment of erectile dysfunction 2. Adjunct to other tests in the diagnosis and management of erectile dysfunction. Contraindications In men with any of the following conditions: Known hypersensitivity to alprostadil. Abnormal penile anatomy (urethral stricture, severe hypospadias, or severe curvature), balanitis, acute or chronic urethritis. Conditions with an increased risk of priapism (sickle cell anemia or trait, thrombocythemia, polycythemia, multiple myeloma; predisposition to venous thrombosis) MUSE should not be used in men for whom sexual activity is inadvisable. Not recommended for use in children. Special warnings and special precautions for use Underlying treatable medical causes of erectile dysfunction should be diagnosed and treated prior to initiation of treatment with MUSE. Incorrect insertion of MUSE may cause urethral abrasion and minor urethral bleeding. Patients on anticoagulants or with bleeding disorders may have an increased risk of urethral bleeding. Because MUSE dilates blood vessels, it has the potential to lower blood pressure (hypotension), which may result in dizziness or fainting. Patients should be asked to report to a physician any erections lasting 4 hours or more. In clinical trials of MUSE, priapism (rigid erections lasting 6 hours or more) and prolonged erection (rigid erection lasting a minimum of 4 hours but less than 6 hours) were reported infrequently 0.1% and 0.3% of patients, respectively. It may be necessary to reduce the dose or discontinue treatment in any patient who develops priapism. Patients and their partners should be advised that MUSE offers no protection from the transmission of sexually transmitted diseases. They should be counseled about the protective measures that are necessary to prevent the spread of sexually transmitted agents, including the human immunodeficiency virus (HIV). The use of MUSE will not affect the integrity of condoms. Since MUSE may add small amounts of alprostadil to the naturally occurring PGE1 already present in the semen, it is recommended that adequate contraception is used if the woman is of child-bearing potential. MUSE should not be used if a woman is pregnant unless the couple uses a condom barrier. Interaction with other medications and other forms of interaction Systemic interactions are unlikely because of the low levels of alprostadil in the peripheral venous circulation; however, the presence of medication affecting erectile function may influence the effect of MUSE. Decongestants and appetite suppressants may diminish the effect of MUSE. Patients on anticoagulants or with bleeding disorders may have an increased risk of urethral bleeding. Although formal studies have not been conducted, the concomitant use of MUSE and anti-hypertensive medications may increase the risk of hypotension. It is therefore advised that caution be used in the administration of MUSE in individuals on anti-hypertensive medications. The use of MUSE in patients with penile implants has not been studied. Pregnancy and Lactation MUSE may add small amounts of alprostadil to the naturally occurring PGE1 already present in the semen. A condom barrier should therefore be used during sexual intercourse if the female partner is pregnant to avoid irritation of the vagina and guard against any risk to the fetus. Although not tested in pregnant women, alprostadil has been shown to be maternally toxic, embryotoxic, and teratogenic in laboratory animals following subcutaneous or intravenous administration of alprostadil at a dose of 2000 mcg/kg/day. Subcutaneous bolus administration of 500 mcg/kg/day of alprostadil resulted in decreased fetal weight. However, intravaginal administration of 1100 mcg/kg/day, approximately 12.5 times the maximum recommended daily dose adjusted for body surface area resulted in no evidence of harm to the fetus. Effects on Ability to Drive and Use Machines Patients should be cautioned to avoid activities, such as driving or hazardous tasks, where injury could result if hypotension or syncope were to occur after MUSE administration. In patients experiencing hypotension and/or syncope, these events have usually occurred during initial titration and within one hour of drug administration. Undesirable Effects The most frequently reported local adverse events in clinical trials of home treatment with MUSE are: penile pain 32%, urethral burning 12%, minor urethral bleeding 9%, testicular pain 5%, swelling of the leg veins, leg and perineal pain have been observed during a supervised titration of treatment, symptomatic hypotension occurred in 3% of patients. Dizziness was reported in 4% of patients. Syncope was reported by 0.4% of patients. Patients should be advised about the symptoms of hypotension; in addition, some lowering of blood pressure may occur without symptoms. Rapid pulse has also been reported. These same effects have been reported, although less frequently, during home treatment. Vaginal burning/itching was reported by approximately 8% of partners of patients on active treatment. A causal relationship to the medication has not been established.