Thai Journal of Pharmacology

VOLUME 18
1996
YEARLY
ISSN 0125-3832

Official Publication of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Editor :

Supatra Srichairat

Associate Editors :

Supeecha Wittayalertpanya

Pravith Akarasereenont

Editorial Review Board :

P. Songkittiguna

A. Apisariyakul

U. Chantararaksri

C. Cherdchu

P. Dhumma-Upakorn

K. Ketsa-ard

P. Khunawattan

P. Pramyothin

C. Itthipanichpong

K. Sriwatanakul

M. Sunbhanich

D. Suriyachan

M. Tankeyoon

A. Thithapandha

C. Tongroach

K. Yoovathavorn

W. Tonsuwonnont

Distribution/Finance/ Advertising

Rataya Chongsutgawewong

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

1 **Cholinergic blocking effect of quercetin**
N. Chaichiana and A. Apisariyakul

17 **Blood pressure elevation by ice in thirty-eight Thai volunteers**
P. Songkittiguna

25 **The pharmacologic effect of oral α-tocopherol supplementation on oxidative stress in chronic renal failure**
K. Tiensong, C. Prucksunand, L. Ong-ajyooth, S. Ong-ajyooth P. Khunawat and S. Winolwatanapan

CASE REPORT

33 **Lichenoid eruption of oral mucosa and skin from methyldopa and chlorpropamide : a case report**
K. Thongprasom, W. Thaweesap and S. Cheerat

REVIEWS

43 **Towards understanding cytochromes P450**
W. Tassaneeyakul and W. Tassaneeyakul

67 การใช้ยารักษาสตรีวัยหมดประจำเดือน
สุมนา ชมพูทวีป และ นิกร ดุสิตสิน

หมายเหตุ "สิ่งตีพิมพ์ในวารสารนี้เป็นข้อคิดเห็นของผู้เขียนเท่านั้น ข้อคิดเห็นเหล่านี้ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับนโยบายของคณะผู้จัดทำหรือสมาคมฯ แต่อย่างใด"

Enquiries and correspondence should be directed to :

Supatra Srichairat

Pharmacology Dept., Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University

Henri Dunant Rd., Bangkok 10330, Thailand

Tel : 2518939 Fax : 2553910

Schering (Bangkok) Ltd.

SCHERING

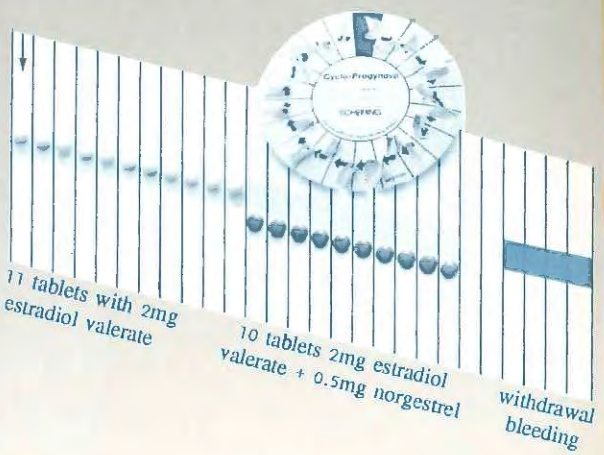
our estrogen replaces what she has lost

CYCLO-PROGYNOVA

Estradiol valerate / Norgestrel

hormones for her well-being

- Replaces the same hormone she has lost-**estradiol.**
- Studies with opposed HRT have demonstrated a reduction in the risk of endometrial cancer.[1]
- With only one tablet a day - convenient and easy to use.
- Effectively and rapidly relieves menopausal symstoms: hot flushes, headache, insomnia, and urogenital tract disorders.[2]
- Corrects cycle irregularities.[2]
- Reduces the risk of osteoporosis.[3]
- Reduces the risk of coronary heart disease.[4]



Presentation : Calendar pack of 21 tablets
1 tablet CYCLO-PROGYNOVA daily. Once the patient has chosen a time she should stick to it, e.g. after breakfast or the evening meal.

References :
1. Varma T.R.; Acta Obstet. Gynecol. Scand 64, 41-46, 1985
2. Lachnit, U., Med. Mitt, 1970; 31: 2-6
3. Himoven, E., et al, maturitas 1990; 12: 127-136
4. Falkeborn, M.., Brit. Jour . of Ob & Gyn, Oct 1992, Vol 99, pp.821-8

For further information, please contact ;
Schering (Bangkok) Ltd.
P.O. Box 106 Laksi Post Office,
Bangkok 10210, Tel. 573-0057
UII 2967/96 (For medical professional only)

สมาคมเภสัชวิทยา
แห่งประเทศไทย

THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

วัตถุประสงค์ของสมาคม

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

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2539

ปฏิคม

รศ.ดร. กิตติมา ศรีวัฒนกุล

บรรณาธิการวารสาร

ผศ.ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

ทะเบียน

รศ. สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

ประชาสัมพันธ์และจุลสาร

ดร. วัชรี ลิมปนสิทธิกุล

อ. รัตยา จงสุตควีวงศ์

กรรมการ

ผศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี

ดร.ทพ. วัฒนา ดนธิกามี

รศ. พิศมัย เหล่าภัทรเกษม

รศ.ทพ. เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน

ผศ.ดร. จุฑามณี สุทธิสีสังข์

ผศ.ดร. ชวนี ทองโรจน์

ผศ.นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล

ดร.นพ. วิทยา ตันสุวรรณนนท์

ดร. นพ. ประวิทย์ อัครเสรีนนท์

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 2153626

กรรมการที่ปรึกษา

ศ.นพ. ประเวศ วะสี

พลโท พิศาล เทพสิทธา

พลตรี สุนันท์ โรจนวิภาค

ศ.ดร. ภักดี โพธิศิริ

ศ.ดร. อำนวย ถิฐาพันธ์

รศ.ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน

นายกสมาคม

รศ.ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ผู้รั้งตำแหน่งนายก

รศ.พญ. สุมนา ชมพูทวีป

อุปนายก

รศ. จันทนี อิทธิพานิชพงศ์

เลขาธิการ

ดร. รุ่งฤดี มีสมบูรณ์

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร. กรองทอง ยุวถาวร

เหรัญญิก

พันโทหญิง นิสามณี สัตยาบัน

วารสารเภสัชวิทยา
ปีที่ 18, พ.ศ. 2539

Thai Journal of Pharmacology
Vol. 18, 1996

สารบัญ

หน้า

ORIGINAL ARTICLES

1 **Cholinergic blocking effect of quercetin**
N. Chaichana and A. Apisariyakul

17 **Blood pressure elevation by ice in thirty-eight Thai volunteers**
P. Songkittiguna

25 **The pharmacologic effect of oral α-tocopherol supplementation on oxidative stress in chronic renal failure**
K. Tiensong, C. Prucksunand, L. Ong-ajyooth, S. Ong-ajyooth, P. Khunawat and S. Wimolwatanapan

CASE REPORT

33 **Lichenoid eruption of oral mucosa and skin from methyldopa and chlorpropamide : a case report**
K. Thongprasom, W. Thaweesap and S. Cheerat

REVIEWS

43 **Towards understanding cytochromes P450**
W. Tassaneeyakul and W. Tassaneeyakul

67 การใช้ยารักษาสตรีวัยหมดประจำเดือน
สุมนา ชมพูทวีป และ นิกร ดุสิตสิน

บรรณาธิการแถลง

วารสารเภสัชวิทยาฉบับนี้เป็นฉบับของปีที่ 18 แล้ว ถ้าเปรียบเช่นคนเรา สมาคมและวารสารเภสัชวิทยาที่สมาชิกทุกท่านร่วมกันเป็นเจ้าของก็คงกำลังอยู่ในวัยสำคัญของชีวิต เป็นวัยรุ่นที่ยังสดใสและแข็งแรง จะมีอนาคตที่สดใสเพียงใดนั้น คงขึ้นอยู่กับพวกเราชาวเภสัชวิทยาว่าจะมีส่วนในการเลี้ยงดู ส่งเสริมและช่วยกันสร้างให้เป็นผู้ใหญ่ที่เพียบพร้อมทั้งพลานามัยและสติปัญญา

ในฐานะบรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยา ดิฉันขอเรียนเชิญเพื่อน ๆ สมาชิกให้ช่วยกันส่งผลงานของท่านมาลงตีพิมพ์ในวารสารฯ ดิฉันคาดว่าถ้ามีผลงานจำนวนมากพอ ในปีที่ 19 จะสามารถออกได้ 2 ฉบับแน่นอน ขอให้เพื่อนสมาชิกรีบส่งกันมาได้เลยนะคะ ส่งก่อนก็ได้ลงก่อนแน่นอน ไม่ต้องรอนาน ฉบับนี้เป็นฉบับแรกของบรรณาธิการคนนี้ ถ้ามีข้อผิดพลาดประการใดก็ต้องขออภัย และช่วยกรุณาเขียนมาแจ้งให้ทราบด้วย จักได้แก้ไข ปรับปรุงในฉบับต่อไป

วารสารฉบับนี้คงไม่สำเร็จตามจุดมุ่งหมายได้ ถ้าไม่ได้รับการสนับสนุนจากท่านสมาชิกที่ได้กรุณาส่งผลงานมาแต่เนิ่น ๆ และส่งมาตามคำขอ คณะผู้จัดทำขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย ขอขอบพระคุณบริษัทต่าง ๆ ที่ให้การสนับสนุนเป็นสปอนเซอร์ จากการรับผิดชอบงานด้านวารสารคราวนี้ทำให้ดิฉันรู้สึกซาบซึ้งกับคำว่า “เพื่อน” มากยิ่งขึ้น “เพื่อน” ในที่นี้รวมถึงเพื่อนร่วมรุ่น เพื่อนรุ่นพี่ เพื่อนรุ่นน้องร่วมสถาบัน และเพื่อนร่วมอาชีพคือชาวเภสัชวิทยาทุกท่าน ดิฉันขอขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้เลย และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะได้รับความร่วมมือจากท่านอีกในฉบับหน้า

CHOLINERGIC BLOCKING EFFECT OF QUERCETIN

Nuchanart Chaichana and Amphawan Apisariyakul

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50002, Thailand

Quercetin extracted from natural sources such as the leaves of Psidium guajava (Myrtaceae), possessed the cholinergic blocking effect. A pharmacological study of quercetin was made in both rat sciatic nerve-gastrocnemius in in vivo preparation and rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation; in in vitro system. From this study it was found that quercetin caused a decrease in neurally-evoked twitch. Quercetin in high dose produced a complete neuromuscular blockade. It was therefore suggested that quercetin produced a synergistic effect on succinyl cholinergic neuromuscular blocking action. However, tetraethylammonium (TEA), neostigmine and Ca^{2+} could not antagonize the neuromuscular blocking effect of quercetin. Further investigation dealing with the post-tetanic potentiation (PTP) was not abolished by quercetin. In addition, quercetin does not have a synergistic effect with hemicholinium (HC_3). Quercetin in high dose could suppress the twitch amplitude of ACh contracture in rat denervated gastrocnemius preparation. Therefore, the results suggested that quercetin exerts its effect on the neuromuscular junction due to depolarized blocking action at the postsynaptic site and/or a decrease sensitivity of motor endplate to ACh. Therefore, the results suggested that quercetin exerts its cholinergic properties at nicotinic site of neuromuscular junction.

KEY WORDS : Quercetin, Cholinergic blocking effect, nicotinic site.

INTRODUCTION

Compounds affect cholinergic transmission may be classified into several groups. Chemical constituents extracted from plants have been claimed to exert biological activity on cholinergic synapse. The group of flavonoids is one of the chemical constituents which produces pharmacological activity on cholinergic synapse. One such flavonoid is quercetin, a chemical compound which can be extracted from a natural sources. Lutterodt and Maleque (1988) reported that quercetin was found in the methanol extract of the dried leaves of *Psidium guajava*.[1]

Quercetin is a phenolic constituent of plants; it has a bright yellow colour on paper in UV light and it is clearly separated from other constituents and other flavonoids by Forestal chromatograms (R_f=41).[2] Identfication can be confirmed by UV spectroscopy and microdegradation with alkali. The melting point of quercetin is rather high (between 280 and 357°C).

Quercetin used in this investigation is a yellow powder and insoluble in water. The structure of quercetin is 3,3,4,5,7-pentahydroxy-flavone, and the general formula is $C_{15}H_{10}O_7.2H_2O$. The formula molecular weight of quercetin is 338.3. Bhatt (1991) reported that a piscicidal flavonoid, quercetin glycoside, obtained from *Engelhardtia colebrookiana* (Lindle) affected neuro-architecture in medulla oblongata of freshwater fish, *Barilius bendelisis* (Ham.), after 32 days exposure by the neurolysis in hind brain of fish.[3] The pharmacological action of quercetin on the neuromuscular system has not yet been reported. The purpose of this study is to investigate the pharmacological effect of quercetin on neuromuscular junction of cholinergic system in in vitro and in vivo preparations.

MATERIALS AND METHODS

Both sexes of adult albino rats; the Sprauge Dawley strain, weighing 200-300 grams were used in this investigation.

Isolation of rat phrenic nerve-hemidiaphragm for recording neurally-evoked twitch.

The method was based on the modification of the techniques described by Bulbring (1946) and Chantaratham (1974).[4,5] A rat was put down by decapitation. The triangular-shape sections of left and right hemidiaphragm were dissected and excised with their accompanying phrenic nerves. The preparation was then mounted in a tissue bath containing 50 ml of Krebs' solution aerated with oxygen and the temperature was maintained at 30°C throughout each experiment by a thermoregulator. The thread loop at the base of the preparation was attached to a glass rod in the glass tissue bath while the thread at the apex was connected to a force-displacement transducer. The phrenic nerve was drawn through the loop of a stainless bipolar stimulating electrode which was connected to a Grass stimulator. The skeletal muscle contractile responses were recorded by a polygraph. The neurally-evoked twitch was recorded by stimulation of electrical pulses of supramaximal voltage at a frequency of 0.4 Hz and duration of 0.6 msec throughout all experiments.

Isolation of the rat hemidiaphragm for recording directly-evoked twitch.

The preparation was set up as previously mentioned as for that of isolation of hemidiaphragm. One end of a stainless steel bipolar stimulating electrode was attached to the base of the hemidiaphragm, and another stainless steel needle was inserted into the muscle below the roots of the phrenic nerve. The preparation was transferred into the glass tissue bath containing 50 ml of Krebs' solution, aerated with oxygen while the temperature was maintained at 30°C throughout each experiment by a thermoregulator. The directly-evoked twitch was recorded by electrical stimulation of supramaximal voltage at a frequency of 0.4 Hz and for a duration of 0.6 msec. The preparation was completely blocked by adding 0.005 mM of pancuronium in order to have a complete block neuromuscular transmission.

Preparation of rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle for recording neurally-evoked twitch, in situ.

The preparation of rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle for recording contractile response was based on Mc. Load *et al* (1970).[6] The left sciatic nerve was exposed by making a skin incision at a mid portion of the thigh. A pair of threads were tied tightly to the main sciatic nerve, about 2 mm apart, the nerve was cut between the threads in order to avoid any central connection. A pair of stainless steel bipolar stimulating electrodes were placed to contact with the sciatic nerve. The electrode was then connected to stimulator. The left achillis tendon was dissected and tied with a strong thread, attached to a force displacement transducer then it was connected to polygraph. The neurally-evoked twitch was obtained by stimulation of supramaximal voltage at a frequency of 0.3 Hz and duration of 0.5 msec.

Preparation of denervated gastrocnemius muscle for recording acetylcholine-contracture.

This preparation was performed to investigate the effect of quercetin on postsynaptic site of myoneural junction.[7] The denervation was done for 14-21 days in order to induce supersensitivity at motor endplate.[8] The right femoral artery was cannulated for closed intra-arterial injection. The left achillis tendon was dissected and tied to a strong thread attached to a force displacement transducer. The preparation was performed in the similar way to that for recording the neurally-evoked contractile response, in situ, but no electrical stimulation was applied. ACh (100 µg/mg body weight) was injected intra-arterially to produce ACh contracture.

STATISTICAL ANALYSIS

The twitch response amplitude was expressed as a percent change from control. Average data were expressed as mean ± standard error of mean (mean ± S.E.), n=8. The significant difference of means were determined by student's paired "t" test.

RESULTS

Part 1 Effect of quercetin on the neurally-evoked twitch.

1. Study of the effect of quercetin in the isolated rat phrenic nerve-hemi-diaphragm preparation.

Quercetin in doses of 3.0×10^{-4}, 6.0×10^{-4}, 1.2×10^{-3} and 2.4×10^{-3} M were added into the tissue bath in order to observe the drug effect on the contractile response. It was found that every dose tested 20 minutes after adding quercetin into the tissue bath produced a decrease in the muscle twitch amplitude of 11.2 ± 3.I, 18.8 ± 3.0, 28.3 ± 3.3 and 81.3 ± 8.0 percent respectively, and these effects were dose-dependent. The relationship between various doses of quercetin and the percent decrease of neurally-evoked twitch 20 minutes after adding the drug into the tissue bath, in vitro, was expressed as a regression line, the correlation coefficient (r) was 0.9808, n=8 (Fig. 1).

2. Study of the effect of quercetin in rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle preparation.

Quercetin in the dose range of 2, 4, 8 and 16 mg/kg body weight was injected into the anesthetized rat in order to study the effect on contractile response. It was found that the various doses of quercetin produced a decrease in muscle twitch amplitude. These effects were dose-dependent and time-related. Quercetin in the dose of I6 mg/kg produced a complete neuromuscular blockade within 30 minutes. But the respiratory rate was not reduced. The relationship between various doses of quercetin and the percent decreases of neurally-evoked twitch 30 minutes after intra-aterial injection, in vivo, was expressed as a regression line, the correlation coefficient (r) was 0.9655, n=6 (Fig. 2).

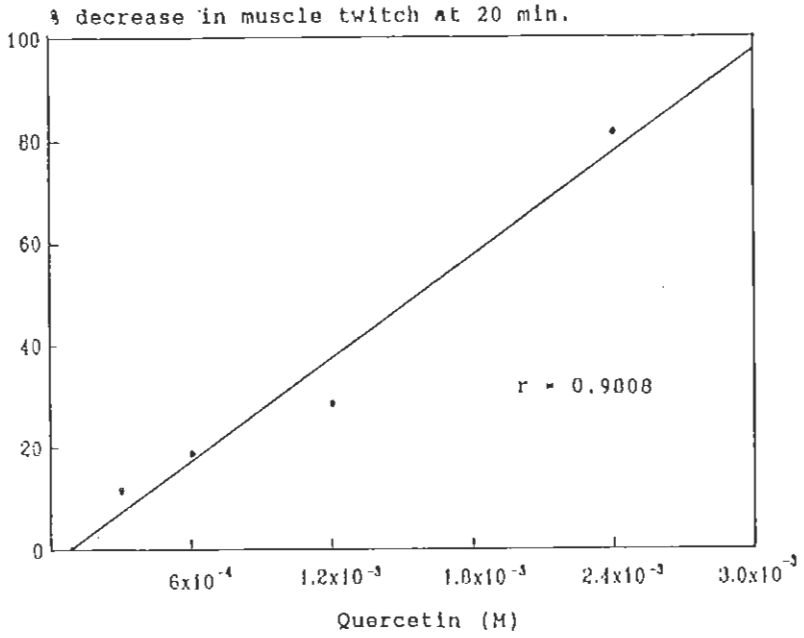


Fig. 1 The dose-response regression line of quercetin in producing the decrease of neurally-evoked twitch in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation.

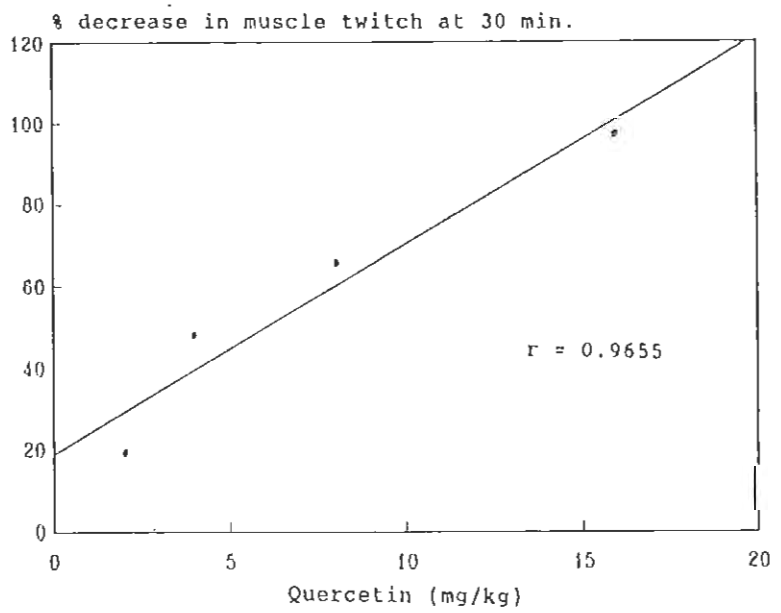


Fig. 2 The dose-response regression line of quercetin in producing the decrease of neurally-evoked twitch in the rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation.

Part 2 Interaction of quercetin and standard drugs.

The effect of quercetin on neuromuscular drugs:

In isolated rat phrenic nerve-hemi-diaphragm preparation, the neuromuscular blocking action of quercetin in the presence of neuromuscular blocking drugs, pancuronium, succinylcholine (SCh) and hemicholinium (HC_3) was compared to that of quercetin on its own. It was found that the percent decrease in muscle twitch amplitude produced by quercetin (3.0×10^{-4} M) in the presence pancuronium (4.3×10^{-7} M) and HC_3 (7.0×10^{-5} M) produced a slight decrease in muscle twitch amplitude, no different from that of quercetin alone but quercetin produced a decrease in muscle twitch amplitude when present in SCh more than that of quercetin alone (Fig. 3).

The effect of an anticholinesterase agent, neostigmine on neuromuscular blockade produced by quercetin was also studied. Quercetin in the dose of 2.4×10^{-3} M produced a neuromuscular blockade, but this effect was not reversed by neostigmine (Fig. 4).

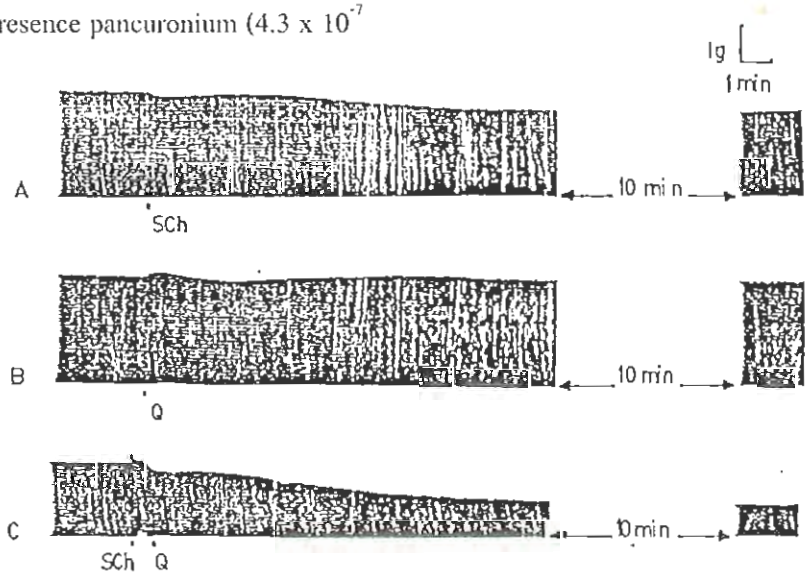


Fig. 3 The effect of Q (quercetin) in presence of SCh (succinylcholine) in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. **A** : The effect of SCh 4.4×10^{-6} M. **B** : A slight decrease in the muscle twitch amplitude produced by Q 3.0×10^{-4} M. **C** : Q 3.0×10^{-4} M produced a synergistic effect on the SCh blocking action.

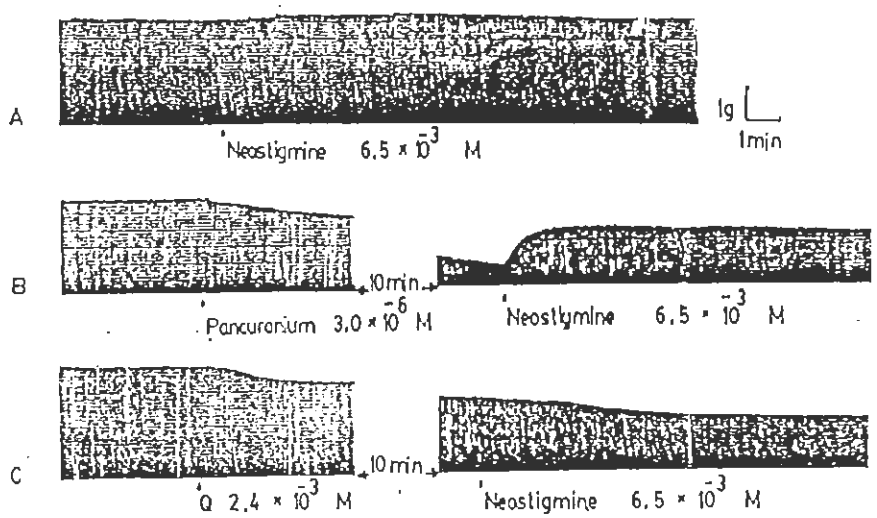


Fig. 4 The effect of neostigmine on the quercetin (Q)-induced neuromuscular blockade in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. A : The effect of neostigmine (6.5×10^{-3} M). B : The effect of neostigmine (6.5×10^{-3} M) on the pancuronium (3.0×10^{-4} M)-induced neuromuscular blockade. C : The effect of neostigmine (6.5×10^{-3} M) on the quercetin (2.4×10^{-3} M)-induced neuromuscular blockade.

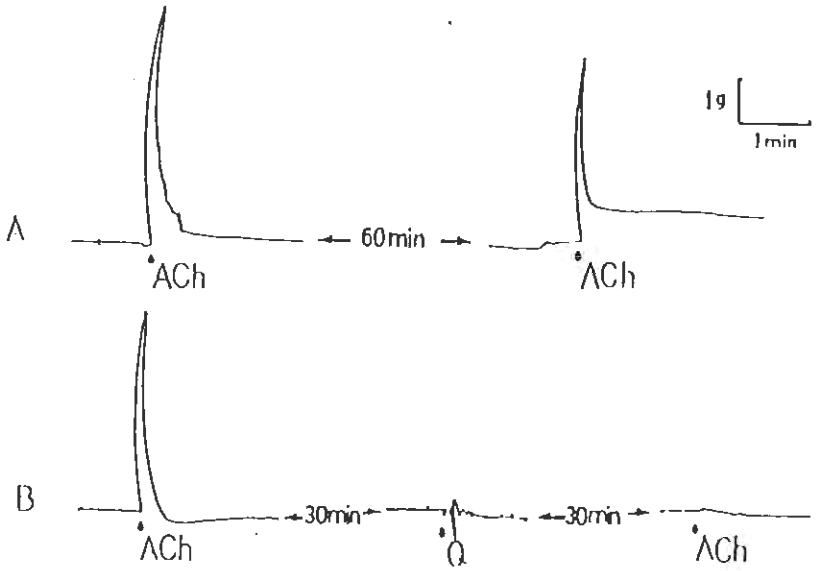


Fig. 5 Interaction of Q (quercetin 16 mg/kg body weight) on Ach (acetylcholine 100 μg/kg body weight) contracture in rat denervated gastrocnemius muscle preparation. A : Control, Ach-contracture. B : Quercetin completely inhibited Ach contracture.

ACh in the dose of 100 μg/kg body weight could produce muscle contraction in denervated muscle. Quercetin in the dose of 16 mg/kg body weight could suppress the muscle twitch amplitude of ACh contracture (Fig. 5). Quercetin was investigated in order to observe the effect of Ca^{2+} on the neuromuscular blockade produced by quercetin in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. It is known that Ca^{2+} plays an important role in ACh release from the motor nerve terminal. It was found that $Ca^{2+}(CaCl_2)$ could antagonize neuromuscular blockade induced by Ca^{2+} deficiency (Krebs' solution without calcium chloride).

The neuromuscular blockade produced by quercetin in the dose of 2.4×10^{-3} M could not be antagonized by Ca^{2+}. Tetraethylammonium (TEA) is a drug acting on several excitable tissues.[9,10,11] The twitch potentiating effect of TEA is due to an enhancement of ACh liberation at the neuro-muscular junction.[5,12]

The isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation experiment was performed in order to study the antagonistic effect of TEA on neuromuscular blockade produced by quercetin (2.4×10^{-3}M). For a 50 percent twitch depression produced by quercetin, TEA could increase the twitch amplitude but it was not significantly greater than TEA alone ($p > 0.05$).

The interaction of quercetin on post-tetanic potentiation:

Post-tetanic potentiation (PTP) is a synaptic phenomenon produced by repetitive electrical stimulation. The mechanism of PTP in cat muscle has been postulated to be due to hyperpolalization of the motor nerve terminals by repetitive nerve impulses.[13] In the present study, the PTP produced by motor nerve stimulation at the frequency of 20 Hz and a duration of 10 seconds in the rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation is primarity neurogenic nature[14] and the PTP is proposed to be due to ACh release at the presynaptic site of neuromuscular junction. In this investigation, the percent peak of PTP in the presence of quercetin (16 mg/kg body weight) was determined in

comparison to that of control PTP and the standard drugs such as succinylcholine (300 μg/kg body weight) and d-tubocurarine (50 μg/kg body weight). It was found that the percent peak of PTP in the presence of quercetin was not significantly different from control PTP and SCh but significantly different from d-tubocurarine ($p < 0.05$).

The direct effect of quercetin on skeletal muscle:

In this part of the study, It was found that quercetin produced a decrease in muscle twitch amplitude. However, quercetin in every dose produced a decrease in muscle twitch in the neurally-evoked twitch more than in the directly-evoked twitch.

DISCUSSION

The results obtained from this study showed that quercetin exerted the action on the cholinergic system. For the rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation (in vitro) and the rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation (in vivo) the results indicated that quercetin produced a dose-dependent decrease in the muscle twitch amplitude on the neurally-evoked twitch in both systems. In vivo preparation, a high dose of quercetin produced a complete neuromuscular blockade and this effect was irreversible.

The physiology of neuromuscular transmission shows that acetylcholine (ACh) is released from the nerve terminals by nerve impulses, and it acts on the post junctional membrane of the motor endplate to set in action the chain of events that leads to muscle contraction.[15] From the results of both in vitro and in vivo preparations, it was shown that quercetin may have an effect on the neuromuscular junction. The mechanism of action of quercetin was also postulated by studying the interaction of quercetin on some neuromuscular agents: pancuronium, a nondepolarized neuromuscular blocking drug, and succinylcholine (SCh), a depolarized neuromuscular blocking drug. It was found that quercetin in the dose of 3.0×10^{-4} M produced a synergistic effect

on the SCh blocking action at the neuromuscular junction but not pancuronium.

SCh is the depolarizing neuromuscular blocking drug used as an anesthetic adjuvant. It reacts with the nicotinic cholinergic receptor to open the channel and cause depolarization of the endplate.[16] From this result, the effect of quercetin may similar with depolarizing neuromuscular blocking drug.

Neostigmine, an anticholinesterase agent, exerted its action by inhibition of enzymes acetylcholinesterase at the cholinergic synapse, leading to an accumulation of ACh there by producing the twitch potentiation, fasciculation due to its anticholinesterase properties.[16,17] The antagonistic effect of neostigmine on the neuromuscular blocking effect of pancuronium[16] was also observed in this study. The result shows that neostigmine cannot antagonize the neuromuscular blockade produced by quercetin. Thus the blockade of quercetin may not be nondepolarized type.

In 1959, Axelsson and Thesleff reported that the sensitivity of the motor endplate of the denervated muscle was increased to ACh in chronically denervated muscle in cats.[7] In this study the rat denervated gastrocnemius preparation was performed to investigate the effect of quercetin on postsynaptic site of the neuromuscular junction. The result shows that quercetin could suppress the muscle twitch amplitude of ACh contracture in chronically denervated muscle in rats. This finding suggests that the neuromuscular blockade produced by quercetin is probably due to the postsynaptic site of the neuromuscular junction.

Acetylcholine, the neuromuscular transmitter which acts on the muscarinic and nicotinic cholinergic receptors, is known to decrease of releasing in the condition of Ca^{2+} deficiency, following by the result of neuromuscular blocking effect.[18] The evidence of the present study indicated Ca^{2+} could not antagonize the neuromuscular blocking effect of quercetin. Therefore, it might be indicated that neuromuscular blocking effect of quercetin is probably not due to a decrease of ACh release from the nerve terminal.

Tetraethylammonium (TEA) is a ganglionic blocking drug, and competes with ACh at the cholinergic receptor in autonomic ganglion.[16] Besides this action, it also acts on several excitable tissues.[9,10,11] The twitch potentiating effect of TEA is due to enhancement of ACh liberation at the neuromuscular junction.[5,12] Kensler (1950) and Apisariyakul (1975) reported that TEA could antagonize d-tubocurarine and pancuronium-induced blocking effect.[19,20] It is suggested that TEA may increase ACh release from the nerve terminal causing an increase in muscle twitch amplitude in the presence of nondepolarized neuromuscular blocking drugs.[12,20] Thus, TEA is an anticurare agent.[5,10,12,20,21,22] In this study, TEA does not produce an antagonistic effect on the neuromuscular blockade caused by quercetin. Thus the neuromuscular effect of quercetin is probably not due to presynaptic action.

The effect of quercetin and some standard drugs on post-tetanic potentiation (PTP) which is a synaptic phenomenon produced by repetitive electrical stimulation was also studied in order to postulate the mechanism of action of quercetin.[14] The PTP was proposed to be due to ACh release at presynaptic site of the neuromuscular junction. In this investigation, it was found that the percent peak of PTP in the presence of quercetin was not significantly different from that of PTP in the presence of SCh. But the peak of PTP in the presence of quercetin is significantly different from that of d-tubocurarine ($p<0.05$). Some non-depolarized neuromuscular blocking drugs in the dose which produced neuromuscular blockade could decrease ACh release from the nerve terminal.[23,24] On the other hand, SCh clearly acts at the motor endplate but only slightly affects ACh release from the nerve terminal.[16] Thus, The action of quercetin on the neuromuscular blockade was different from that of nondepolarized neuromuscular blocking drugs. It's action is probably not similar to that of non-depolarized neuromuscular blocking drugs, but probably is similar to that of depolarized neuromuscular blocking drugs, such as SCh which was used in this study.

In the study of the direct effect of quercctin on skeletal muscle, quercetin was investigated to observe the contractile response in isolated rat hemidiaphragm curarized preparation. The results showed that quercetin caused a decrease in muscle twitch amplitude on the directly-evoked twitch and a relatively high dosc of quercetin produced a decrease in the amplitude of the neurally-evoked twitch which was morc than that for the directly-evoked muscle twitch. Thus quercetin may has a direct effect on skeletal muscle.

The result in this study, showed that quercetin has no synergistic effect on HC_3. So it is suggested that quercctin has no prejunctional effect in blocking neurotransmitter release.

It could be concluded that quercetin exerts its effect on the neuromuscular junction. The neuromuscular depression of quercetin may be due to its effect at the postjunctional membrane and/or produce a decrease sensitivity of motor endplate to ACh and probably have the direct effect on skeletal muscle but it has not effect at the presynaptic site. However, the neuromuscular blocking effect of quercetin was similar to that of SCh but this effect is irreversible which different from SCh which the neuromuscular blocking effect is reversible.

REFERENCES

1. Lutterodt GD and Malegue A. Effects on locomotor activity in mice of a narcotic-like principle from Psidunm guajava leaves. *J Ethnopharmacol* 1988 ; 24 : 219-231.
2. Harbone JB. Comparative Biochemistry of Flavonoids. Phytochemical Unit, The Hartley Botanical Laboratories. The University of Liverpool, England, 1967.
3. Bhatt JP. Neurolytic manifestation of piscicidal flavonoid of plant, *Engelhardtia colebrookiana* (Lindle) in fish. Indian. *J Exp Biol* 1991 ; 29(6) : 588-590.
4. Bulbring E. Observation on the Isolated Phrenic Nerve-Diaphragm Preparation of the Rat. *Br J Pharmacol* 1946; 1(38).

5. Chantaratham A. "A Comparison of the Effects of Two Ethonium Ions on Neuromuscular Transmission in the Rat." Ph.D. Thesis, Faculty of Science Mahidol University, 1974.
6. Mc. loed LJ. Pharmacological Experiments in Intact Preparation. Edinburgh E & S Livingstone Ltd., 1970.
7. Axelsson J and Thesleff S. A study of supersensitivity in denervated skeletal muscle. *J Physiol* 1959 ; 149 : 178-193.
8. Colquhoun D. Mechanism of Drug Action at the Voluntary Muscle Endplate. *Ann Rev Pharmacol* 1975 ; 15 : 307-325.
9. Hajiwara S and Watanabe A. The effect of tetraethylammonium chloride on the muscle membrane examined with an intracellular microelectrode. *J Physiol* 1955 ; 129 : 513.
10. Kuperman AS and Okamoto M. A comparison of the effects of some ethonium ions and their structural analogues on neuromuscular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 1965 ; 24 : 223.
11. Kuperman AS and Okamoto M. A comparison between the effects of tetraethylammonium and triethyl-(3-hydroxyphynyl) ammonium on frog neuromuscular transmission. *Br J Pharmacol* 1966 ; 26 : 218.
12. Collier B and Exley KA. Mechanism of antagonism by tetraethylammonium of neuromuscular block due to d-tubocurarine or calcium deficiency. *Nature* 1963 ; 149 : 702-703.
13. Standaert FG. Post-tetanic repetitive activity in the cat soleus nerve. *J Gen Physiol* 1963 ; 47 : 53.
14. Nasode B and Apisariyakul A. Study of the mechanism of actions of streptomycin on neuromuscular transmission. *Chiang Mai Med Bull* 1977 ; 16 : 113.
15. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 11th Ed. Califonia; Lang Medical Publications, 1983.
16. Goodman LS and Gilman A. The pharmacological Basis of Therapeutics. 7th Ed., New York, Macmillan Publishing Co., 1985.

17. Riker WFJr and Wescoe WC. The direct action of prostigmine on skeletal muscle; its relationship to the choline esters. *J Pharmacol Exp Ther* 1946 ; 88 : 58.

18. Landau EM. The interaction of presynaptic polarization with calcium and magnesium in modifying spontaneous transmitter release from mammalian motor nerve terminals. *J Physiol* 1969 ; 203 : 281-299.

19. Kensler CJ. The anticurare activity of tetraethylammonium ion in the cat. *Br J Pharmacol* 1950 ; 5 : 204-209.

20. Apisariyakul A. The anticurare effect of tetraethylammonium (TEA) and 3-OH phenyltriethylammonium (3-OH PTEA) on the isolated rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Chiang Mai Med Bull* 1975 ; 14 : 209.

21. Koketsu K. Action of tetraethyl-ammonium chloride on neuromuscular transmission in frogs. *Am J Physiol* 1958 ; 193 : 213.

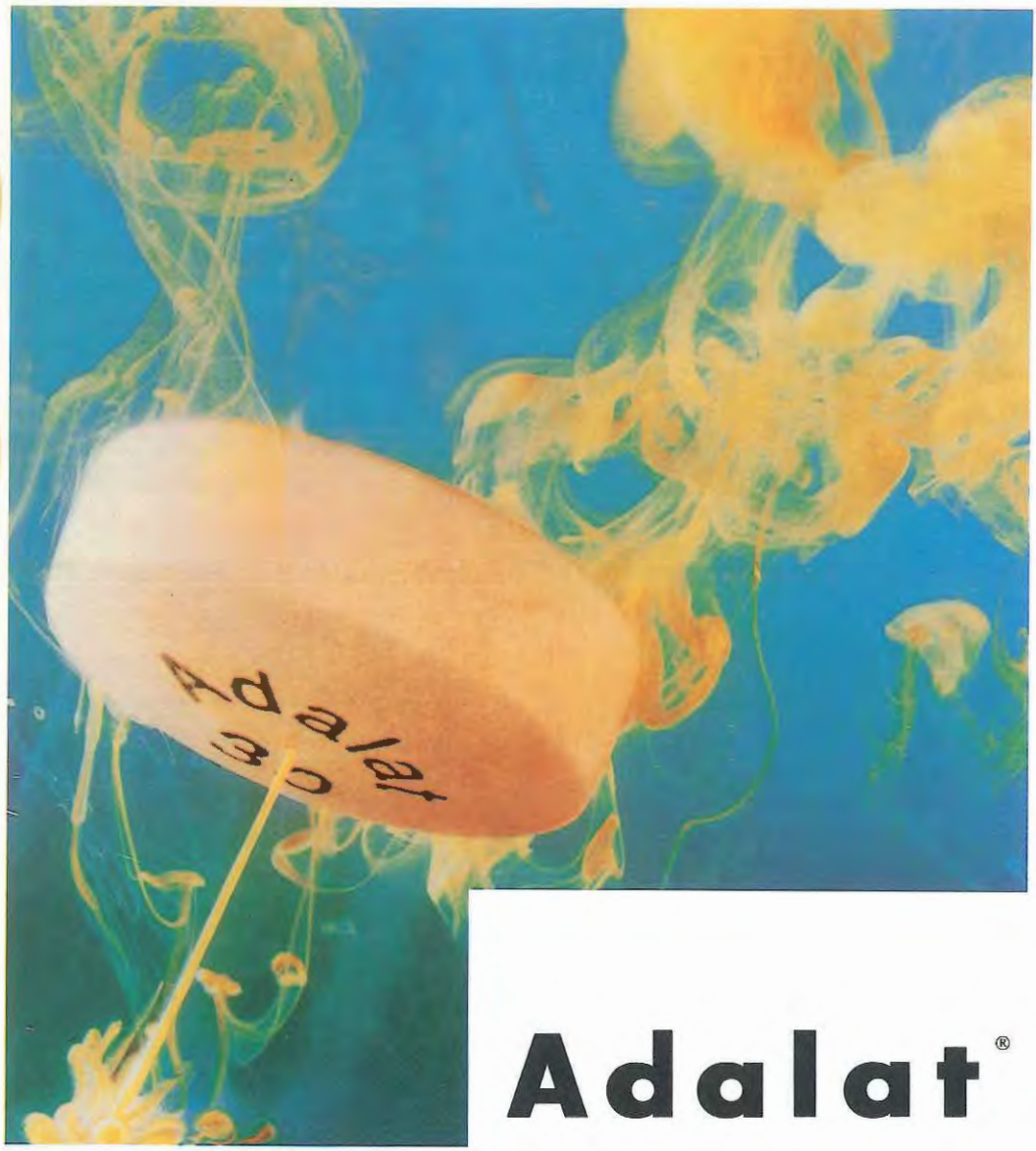
22. Stovner J. The anticurare activity of TEA. *Acta Pharmacol Tox* 1958 ; 14 : 317.

23. Gergis SD, Long JP, Dretchen KL and Sokoll MD. The actions of pancuronium on the motor nerve terminal. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972 ; 139 : 74-76.

24. Blaber LC. The prejunctional actions of some non-depolarizing blocking drugs. *Br J Pharmacol* 1973 ; 47 : 109-116.

New in the Universe:

Tablet Adalat CR Photo by ACA Fotostudio, Germany.



Adalat® CR

Adalat CR is a completely new form of presentation in cardiovascular therapy developed in line with advanced high-tech processes.

Adalat CR consists of two layers, an active ingredient layer and an expander layer. An orifice drilled through the semipermeable membrane with laser precision reliably controls the amount of active ingredient released over a 24-hour period.

Taken once a day, Adalat CR improves both side-effects profile and compliance.

Adalat CR

antihypertensive and antianginal agent

Now. Once-a-day Adalat CR for true 24-hour antihypertensive and antianginal therapy.

Adalat® CR

FORMULATION : Each controlled release tablet contains 30 mg. Nifedipine.

INDICATIONS : For treatment of coronary heart disease (states with inadequate myocardial oxygen supply); chronic stable angina pectoris (angina of effort); Post-infarction angina pectoris (except in the first 8 days after acute myocardial infarction). For treatment of hypertension.

DOSAGE :

Adults :

For coronary disease :

Chronic stable angina pectoris (angina of effort) 1 tablet of Adalat CR 30 once a day

Angina pectoris after cardiac infarction 1 tablet of Adalat CR 30 once a day

If necessary, the dosage can be increased according to individual requirements (i.e. 2 tablets taken in the morning) to 1 x 60 mg to a max. of 1 x 120 mg as a single dose taken in the morning (possibly by switching to the next stronger formulation).

For hypertension : 1 tablet of Adalat CR 30 once a day

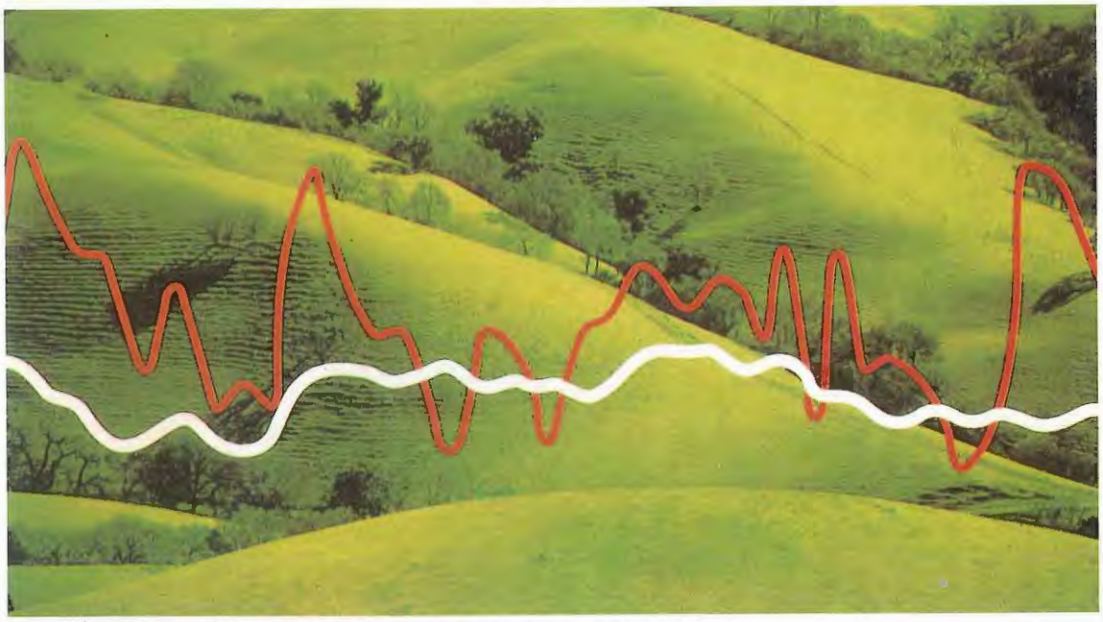
If necessary, the dosage cen be increased according to individual requirements to 1 x 60 mg max. as a single dose taken in the morning (possibly by switching to the next stronger formulation.)

PRESENTATION :

Bottle of 30 tablets

Bayer

A decisive step forward:



Blutzucker-Tagesprofil eines Typ I-Diabetikers vor (rote Kurve) und nach (weiße Kurve) einmonatiger Therapie mit Glucobay (nach Raptis, S. et al . Excerpta medica, 1982. S. 393)

Glucobay®. Smoothes the diurnal blood sugar profile.

After years of stagnation in oral antidiabetic therapy, Glucobay® represents the decisive step forward: acarbose, the active substance of Glucobay® , inhibits the α-glucosidases. By this local blockade of intestinal enzymes Glucobay® retards the degradation of carbohydrates and thus the absorption of glucose. The consequence: a reduction of postprandial rise of blood glucose. The result: a smoothing effect on the diurnal blood sugar profile. To put it briefly: Glucobay® harmonises metabolism and puts the diabetic patient on track for normoglycaemia-right from the start.

Bayer

Glucobay® 50/Glucobay®

Composition: One Glucobay 50/Glucobay ®tablet contains 50 mg/100 mg acarbose.
Indications: As an adjunct to diet in patients with diabetes mellitus.
Contraindications: Hypersensitivity to acarbose and/or other constituents. Patients under 18 years. Chronic intestinal diseases with markedly impaired digestion and absorption.
Conditions which may be aggravated by increased gas generation in the intestinal tract (e.g. gastrocardiac syndrome, sizeable hernias, intestinal constriction or ulceration). Pregnancy and lactation.
Side-effects: Flatulence and bowel sounds are common side effects, diarrhoea and abdominal pains occasionally occur. Patients may suffer more intense intestinal side effects if they do not follow their prescribed diet. If you experience severe discomfort despite adhering strictly to your prescribed diet, consult your doctor who may reduce the dose for a short time or longer.
Interactions: Cane sugar (sucrose) and sugary foods can easily cause abdominal pains and diarrhoea during Glucobay treatment because of increased fermentation of carbohydrates in the colon. Glucobay has an antihyperglycaemic effect and on its own will not cause hypoglycaemic episodes. If blood sugar falls to hypoglycaemic levels when your are taking sulphonylureas, metformin or insulin as well as Glucobay, your sulphonylurea, metformin or insulin dose should be reduced accordingly. If you do have an acute hypoglycaemic episode, it is important to remember that sucrose is broken down into fructose and glucose more slowly during Glucobay treatment, making it unsuitable for treating a hypo quickly. Use glucose (dextrose) instead. Antacids, cholestyramine, intestinal-absorbents and medicines containing digestive enzymes should be avoided since they may reduce the effectiveness of acarbose.
Dosage : Unless prescribed otherwise, 1 tablet Glucobay 50 three times a day or 1/2 tablet Glucobay three times a day during the initial phase. Later 2 tablets Glucobay 50 three times a day or 1 tablet Glucobay three times a day, maximum daily dosage : 2 tablets Glucobay three times a day. The dose can be increased after an initial phase of 1-2 weeks (or later if necessary).
Presentation: Pack of 30 x 50 mg acarbose tablets, pack of 30 x 100 mg acarbose tablets. For further details, see "Packing Leaflet".

Bayer Thai Co.,Ltd.

Mr. Edward Matveld (คนกลางแถวหน้า), ประธาน และ CEO ของบริษัท อัลฟา เทราฟิวทิค ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นหนึ่งในบริษัทผู้นำในการผลิต ผลิตภัณฑ์จากพลาสม่า และรวบรวมพลาสม่าที่ใหญ่ที่สุดในโลก ได้มอบหมายให้ บริษัท ดีทแฮล์ม จำกัดโดย Mr. Petruzzi (คนจับมือ), CEO ของบริษัท เป็นตัวแทนจัดจำหน่ายผลิตภัณฑ์ของบริษัท อัลฟาฯ ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2539 เป็นต้นไป

alpha®
THERAPEUTIC (THAILAND) LTD.

Alpha Therapeutic (Thailand) Ltd.

8th Fl., Liberty Square, 287 Silom Road

Bangrak, Bangkok 10500

Tel: 631-2056-58 Fax: 631-2054

BLOOD PRESSURE ELEVATION BY ICE IN THIRTY-EIGHT THAI VOLUNTEERS

Prasert Songkittiguna

Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University

Bangkok, Thailand 10330

Following immersion of subjects 'index fingers in ice, systolic and diastolic blood pressure were elevated in all normotensive subjects between 21.5 and 39.2 year of age ($p<0.05$). After thirty-minute pretreatment of the 21.5 year group and 39.2 year group of subjects with oral paracetamol (500 mg) with diazepam (2 mg) or paracetamol with diazepam (4 mg) respectively, blood pressure measurements was made before and after ice immersion of the index fingers. During the ice immersion, the systolic and diastolic blood pressure, after the drugs pretreatment, were significantly increased from the premeasurement levels in all subjects under study ($p<0.05$). The results suggest that ice induces increase in blood pressure of normotensives, which is unaffected by pretreatment of the subjects with paracetamol with diazepam.

KEY WORDS : blood pressure, ice, Thai volunteers

INTRODUCTION

Blood pressure is the force that moves the blood through the circulatory system to nourish the body tissues. The sudden increase in the force which led to rupture of the blood vessels has been well documented. Massive brain hemorrhages have been a common cause of death in hypertensive patients with indequately

treated or uncontrolled hypertension.[1] Cerebrovascular accident is the major cause of all deaths in the elderly with abnormal consistent high blood pressure in affluent societies of the world.[2] In the American population, 40% of white and 50% of blacks over 65 years old are hypertensive.[3] Cold, by ice, as it cools the skin causes cutaneous vasoconstriction, significantly, reducing the amount of blood circulating in the extremities.[4] Increased peripheral resistance is the major factors that attributes to an increase in arterial blood pressure. Moreover, in most patients with hypertension, the peripheral vascular resistance increases.[5] Therefore, the effect of ice on the blood pressure change was investigated in normotensive volunteers.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Twenty eight dental students (21.5 ± 0.15 years) and eleven staff members of the Department of Pharmacology (39.2 ± 3.1 years) of both sexes took part in the study. None of the subjects took any other drugs during investigation. Informed consent was obtained from all subjects.

Study design

The experimental procedure was designed as a single-blind randomized study. Subjects were grouped according to age : group I subjects (21.5 ± 0.15 years) group II subjects (39.2 ± 3.1 years). All subjects were fasted 18 hours before the commencement of experiment and were studied at rest in a sitting position while the blood pressure was taken through the arm cuff and was recorded by an E&M Projector physiograph® recorder (a Narco Company, Houston, Texas). The ambient temperature was in between 26-27 °C. The recorder, having a plug-in cuff pump connected to the preamplifier, was calibrated to the fifty millimeters of mercury per two centimeters of writing pen deflection. The Korotkov sound was the recorded ; the first and the second sound were then calculated to be a systolic and a diastolic blood pressure respectively. All

groups of the subjects were then tested with ice by immersion of the index finger (2/3 part of finger tip) into the crushed ice in a small pyrex glass beaker (100 ml) until unbearable pain was experience. The blood pressure was measured in the same way as before.

After the blood pressure measurement, the group I subjects and the group II subjects were taken an unknown drug A* and drug B** respectively. Thirty minutes after the drugs, the blood pressures of the subjects were measured using the same equipment and method as previously mentioned.

Statistical analysis

Comparisons between data within a group were made using analysis of variance and Student's paired t-test whereas the data between the groups were also using analysis of variance and Student's unpaired t-test. The level of significeance was choosen as $p<0.05$.

RESULTS

The sitting arterial blood pressure obtained from other publication[6] showed that systolic and diastolic of the caucasians (24.1 years old) were 109.40 (S.D. 10.20), and 70.30 (S.D. 9.50) (n=24) respectively (table 1) ; the present study was shown to be 106.6 (S.D. 9.7) and 73.6 (S.D. 7.1) (age 21.5, n=27) (table 2). The ice caused the elevation of systolic blood pressure from 106.6 (S.E.M. 1.9) to 115.8 (S.E.M. 1.9) and diastolic from 73.6 (S.E.M. 1.4) to 78.5 (S.E.M. 2.9) (n=27) in the age 21.5 group (table 2) whereas the age 39.2 group, were elevated from 112.5 (S.E.M. 3.5) to 126.7 (S.E.M. 2.4) (n=11) (table 2). After pretreatment of the younger group with paracetamol and diazepam (2 mg) and the older group with the same drug as the younger did except diazepam (4 mg) was used instead, the systolic and diastolic blood pressure still elevated by ice ($p<0.05$). The drugs pretreatment did not

* Drug A was paracetamol (500 mg) and diazepam (2 mg)

** Drug B was paracetamol (500 mg) and diazepam (4 mg)

affect the systolic and diastolic blood pressure of both groups of subjects. However, the ice did elevated the blood pressure of the younger and older pretreated groups, the systolic from 104.8 (S.E.M. 3.9) to 115.3 (S.E.M. 2.1) and diastolic from 70.6 (S.E.M. 1.8) to 79.5 (S.E.M. 1.3) (n=27) were belonged to the younger age group, while the older age group, the systolic from 107.3 (S.E.M. 4.1) to 126.0 (S.E.M. 4.9) and diastolic from 60.3 (S.E.M. 3.8) to 74.0 (S.E.M. 3.6) (n=11) (table 3).

Table 1 The data of the systolic arterial blood pressure (systolic, diastolic) of the caucasians, measured by an electronic sphygmomanometer in a sitting position (a mean age was 24.1 years)[6] in the U.S.

	Arterial blood pressure (mm Hg) (mean ± standard deviation)	N
Systolic	109.40 ± 10.20	24
Diastolic	70.30 ± 9.50	24

N = number of subjects

Table 2 The effects of ice on the systolic, diastolic and mean arterial blood pressure of group I volunteers (age 21.5 ± 0.15 years) and group II (age 39.2 ± 3.1 years).

		Blood pressure (mm Hg) (Mean ± Standard Error of the mean)			
		Systolic	Diastolic	Mean Blood Pressure	N
Before	Group I	106.6 ± 1.9 (9.7)	73.6 ± 1.4 (7.1)	84.6 ± 1.3 (6.6)	27
	Group II	112.5 ± 3.5	61.8 ± 3.0	78.7 ± 2.9	11
After ice	Group I	115.8 ± 1.9 (9.7)	78.5 ± 2.9 (14.8)	92.5 ± 1.4 (7.1)	27
	Group II	126.7 ± 2.4 (7.9)	73.1 ± 2.5 (8.3)	90.9 ± 2.1 (6.9)	11

The typical physiographic records were showed in Fig. 1 and Fig. 2.

(N.B. The units of systolic and diastolic blood pressure are mmHg)

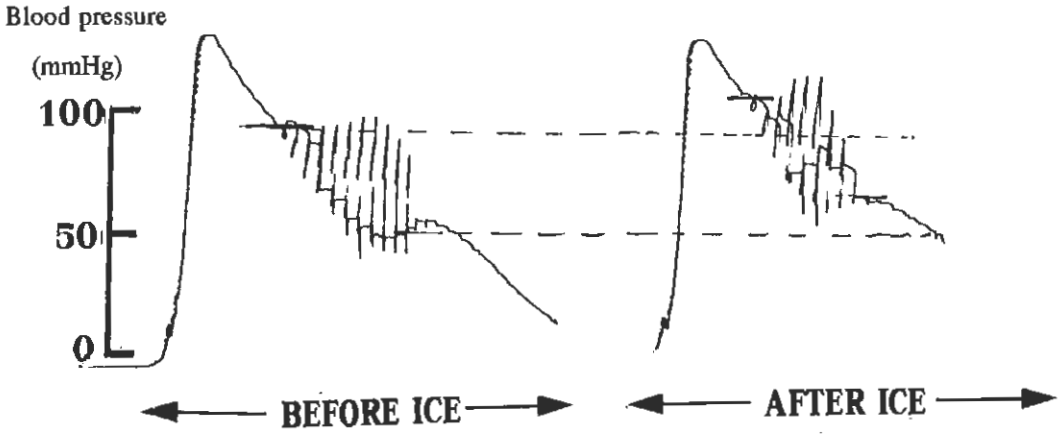


Fig. 1 A typical physiographic tracing of one subject showing Korotkov's sound recorded before and after experimentation with ice.

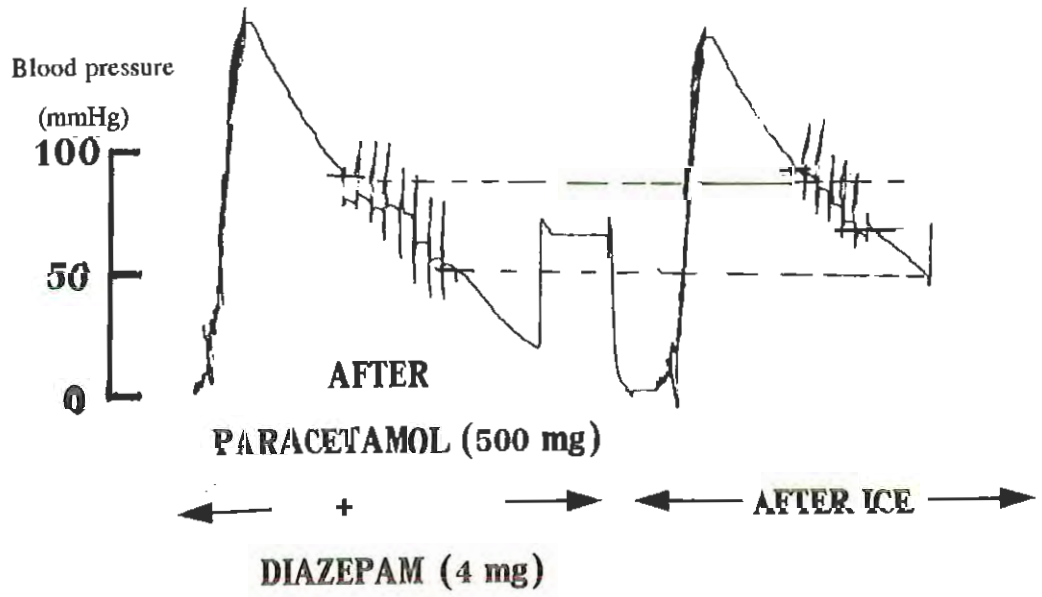


Fig. 2 A typing physiographic tracing showing a pretreatment of a subject with paracetamol (500 mg) plus diazepam (4 mg) before andafter experimentation with ice.

Table 3 The effects of paracetamol 1000 mg plus 2 mg of diazepam (Drug A) and paracetamol 500 mg plus 4 mg of diazepam (Drug B) on the systolic, diastolic and mean arterial blood pressure.

		Arterial blood pressure (mm Hg) (Mean ± Standard error of the mean)			
		Systolic	**Diastolic**	**Mean Blood Pressure**	**N**
Group I	**Drug A alone**	104.8 ± 3.9 (19.9)	70.6 ± 1.8 (9.2)	83.2 ± 1.8 (9.2)	27
	Drug A + Ice	115.3 ± 2.1 (10.7)	79.5 + 1.3 (6.6)	91.3 ± 1.3 (6.6)	
Group II	**Drug B alone**	107.3 ± 4.1 (11.5)	60.3 ± 3.8 (10.6)	75.9 ± 3.6 (10.1)	8
	Drug B + Ice	126.0 ± 4.9 (12.1)	74.0 ± 3.6 (10.1)	91.3 ± 3.9 (10.9)	

Note : The standard deviations are in the brackets.

DISCUSSION

Reaching adult life, the factor of age may make a remarkable difference of arterial blood pressure. Subsequent changes with age vary in different communities and from subject to subject. In some community, pressure does not rise with age,[7] which is in accord with the present finding in the two-age group. Between group I subjects (age 21.5 ± 0.15 years) and group II (age 39.2 ± 3.1 years), the pre-drug arterial systolic blood pressure are not statistically different ($p>0.05$). This may be due to a decrease in the volume distensibility of the increased age group (group II). Nearly the last two decades, both the systolic and diastolic blood pressure of the caucacian resided in the United States (age average 24.1 years), were about the same figures as the present study (table 1). The mechanisms by which ice induced hypertension have not yet been elucidated; a reflex pressor response of the cutaneous blood vessels might play a major role. Interestingly, the mean arterial blood pressure could be increased by severe ischemia of the brain to as high as 260 mmHg.[8] Thus, the existing brain ischemic hypertension could be worsened and brain

hemorrhage will be a consequent especially in the elderly. The subjects pretreated with paracetamol together with diazepam with a view to help prevent the subject from pain and anxiety that might more or less an increase in arterial blood pressure. However, the results of the given amount of both analgesic and a tranquillizer, had no effect on both the initial blood pressure and the ice-induced increase in blood pressure. Therefore, the ice-induced elevation of blood pressure should not go through the pain and anxiety pathway. The implication of the whole findings is that ice-induced elevation of blood pressure may aggravate the hypertensive state of an elderly.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author is greateful to the colleagues for their assistance in various aspects of the work described in this paper. Last but not least, many thanks go to all of the volunteers for their kind cooperation.

REFERENCES

1. Chason JL. Nervous system : Hemorrhage. In : *Anderson's Pathology*, 8th ed. St. Louis : The C.V. Mosby Company, 1985 : 1870-1938.
2. Songkittiguna P. Cardiovascular pharmacology of hydrallazine. Melbourne, Victoria : University of Melbourne, 1979 : 139. Dissertation.
3. Matheny JL. Antihypertensive drugs. In : *Pharmacology and Therapeutics in Dentistry*. 2nd ed. St. Louis : The C.V. Mosby Company, 1985 : 426-441.
4. Fox EL. and Mathew DK. Heat balance : Prevention of heat stroke in atheletics, Physiology responses to cold. In : *The Physiological Basis of Physical Education and Athletics*. 3rd Ed. London : Saunders College Publishing, 1981 : 454-485.
5. Clark WG. Brater DC. And Johnson AR. Antihypertensive drugs : General concepts. In : *Goth's Medical Pharmacology*, 13th ed. Totonto : Mosby Yearbook, 1992 : 172-191.

6. Beck FM. And Weaver JM. Blood pressure and heart rate responses to anticipated high-stress dental Treatment. *Journal of Dental Research* 1981 ; 60 : 26-29.
7. Tarazi RC. And Gifford RW. Jr. Systemic arterial blood pressure. In : *Pathologic Physiology Mechanisms of Disease.* 5th ed. W.B. Saunders Company, London : 1974 : 177-183.
8. Guyton AC. Systemic arterial pressure and hypertension : Effect of ischemia of the vasomotor center on arterial pressure. In : *Guyton, Arthur C. Anatomy and Physiology.* New York : Saunders College Publishing, 1985 : 470-478.

LIVIAL well accepted by Post-menopausal women

LIVIAL: offers a well-tolerated therapy which is free from withdrawal bleeding[1]

LIVIAL: is indicated for the treatment of climacteric complaints in postmenopausal women[2]

LIVIAL: prevents bone loss in both spine and femur[3]

LIVIAL: can be used without interruption for a prolonged period

LIVIAL: improves the sexual well-being[2]

References

1. Genazzani AR et al, Maturitas 1991, 13 : 243-51
2. Tax L. Prog Basic Clin Pharmacol. Basel : Karger 1991, 6 : 143-59
3. Rymer J et al. Osteoporosis Int. 1994, 4 : 314-31

For further information please contact;

Organon [Thailand] Ltd.
34th Floor, Vanich II Bldg.
1126/2 New Petchburi Road
Bangkok 10400, Thailand Tel. 6553133-44 Fax. 6553130

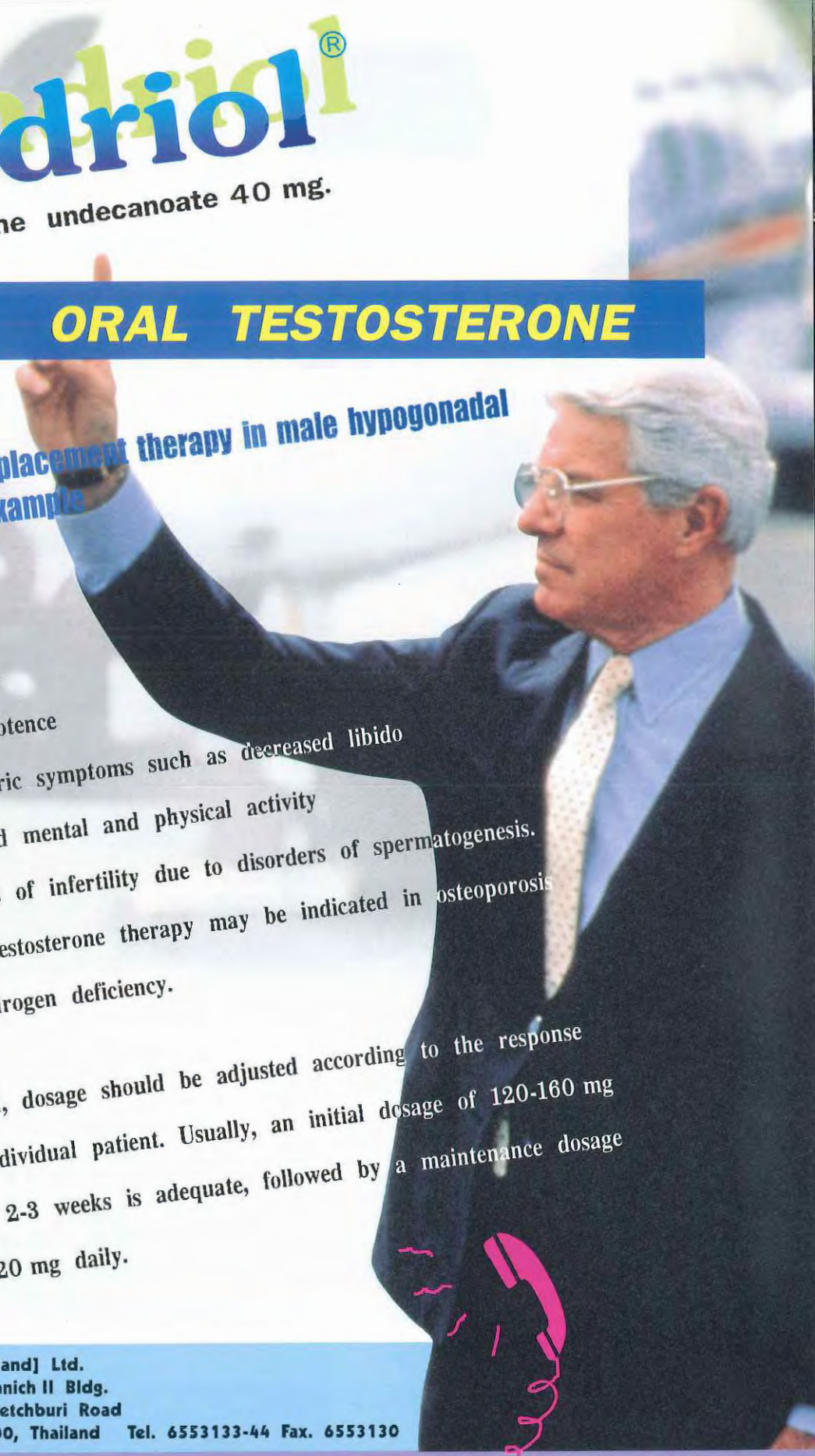
Organon

Telephone helpline.. "Happy Family" Tel. 6553131-

Andriol®

Testosterone undecanoate 40 mg.

ORAL TESTOSTERONE



Testosterone replacement therapy in male hypogonadal disorders, for example

- after castration
- eunuchoidism
- hypopituitarism
- endocrine impotence
- male climacteric symptoms such as decreased libido and decreased mental and physical activity
- certain types of infertility due to disorders of spermatogenesis.

Moreover, testosterone therapy may be indicated in osteoporosis due to androgen deficiency.

Dosage

In general, dosage should be adjusted according to the response of the individual patient. Usually, an initial dosage of 120-160 mg daily for 2-3 weeks is adequate, followed by a maintenance dosage of 40-120 mg daily.

Organon [Thailand] Ltd.
34th Floor, Vanich II Bldg.
1126/2 New Petchburi Road
Bangkok 10400, Thailand Tel. 6553133-44 Fax. 6553130

Telephone helpline.. "Happy Family" Tel. 6553131-2

THE PHARMACOLOGIC EFFECT OF ORAL α-TOCOPHEROL SUPPLEMENTATION ON OXIDATIVE STRESS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Kanlaya Tiensong*, Chaweewan Prucksunand*, Leena Ong-ajyooth, Sompong Ong-ajyooth***, Panya Khunawat*, and Suwat Wimolwatanapan***

*Department of Pharmaeology; **Division of Nephrology, Department of Medicine; ***Department of Biochemistry, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University.

The pharmacological effect of α-tocopherol on plasma and erythrocyte lipid peroxidation were investigated in chronic renal failure (CRF) patients. The indices of oxidative stress were measured in 4 CRF patients of before and after oral supplementation of α-tocopherol 100 mg daily for 30 days and in 7 unsupplemented CRF patients using as control. In supplemented group, the results showed a significant increases in plasma and erythrocyte vitamin E levels, while the levels were unchanged in unsupplemented patients. In patients receiving α-tocopherol, both plasma and RBC lipid peroxidation values were significantly decreased. In addition, the osmotic fragility of red blood cells represented by median glycerol lysis time was significantly increased ($p<0.01$). In conclusion, oral supplementation of α-tocopherol may be of protective value on oxidative stress in chronic renal failure patients and may have clinical benefit in alleviating the associated by reducing the fragility of red blood cells.

KEY WORDS : α-Tocopherol, oxidative stress, chronic renal failure

INTRODUCTION

Chronic renal failure remains a major medical problem in Thailand. The progression of chronic renal disease occurs with the ongoing process of the loss of a critical number of nephron population.[1] Evidences showed that oxidative stress played an important role in pathogenesis of renal disease and the progress of the disease to end stage.[2]

The chronic effects of reactive oxygen species (ROS) on kidney have been demonstrated by animal models. An experimental model of chronic deficiency of selenium and vitamin E has also been well documented. The chronic deficiency of these two antioxidants are associated with structural and functional injuries in intact rat's kidney.[3] Another well known medel is the chronic puromycin amino-nucleoside nephropathy (PAN).[4] Progressive renal damage in these two models is partly mediated by excessive production of reactive oxygen species. Dietary supplementation with vitamin E, an endogenous lipophilic antioxidant, ameliorates the severity of the progressive renal damage.[3,4]

It is obvious that development of progressive renal damage in animal model should be reduced by the beneficial effects of supplementation of vitamin E.[3,4] Prior study showed that Thai chronic renal failure patients suffered serious decrease in vitamin E level in the erythrocyte.[5] Increased levels of plasma thiobarbituric acid reactive substances, a marker of lipid peroxidation, have also been reported in patients with chronic renal failure[5,6,7] and the beneficial effect of vitamin E should also be essential for chronic renal failure patients.[8,9]

In the present work, we have investigated the pharmacologic effect of vitamin E supplementation against plasma and erythrocyte lipid peroxidation in Thai chronic renal failure patients.

MATERIALS AND METHODS

Fresh and heparinized blood samples were obtained before and after vitamin E treatment. The erythrocyte,

plasma lipid peroxide were determined by malondialdehyde (MDA) formation[10,11] The erythrocyte and plasma antioxidant vitamins were performed by high-performace liquid chromatography.[12,13] The osmotic fragility test of red blood cell was carried out with a slight modification by the method of Eugene *et al.*[14] and Zanella *et al.*[15] All results are expressed as the mean ± SD. Statistical analysis were analyzed using paired two-tailed student's t-test. Statistical significance level was defined as $p<0.05$.

RESULTS

The experiment was performed in 11 patients with mild degree renal failure (6 males and 5 females), aged from 27.0 to 69.0 years (average 48.91 ± 14.87) with informed consents. All patients were of chronic glomerulonephritis and were free from diabetes mellitus, chronic respiratory insufficiency, intercurrent infection, hepatic disorder, alcoholic ingestion and cigarette smoking. None had received either blood or plasma during the last 4 months preceding the study. Iron, vitamins or aluminium hydroxide were stopped for one month before blood and urine determinations. The patients were divided into two groups. Four patients, group I, 2 males and 2 females, aged from 42.0 to 62.0 years (average 52.0 ± 10.46) received oral supplementation of 100 mg vitamin E daily with routine medication for 30 days. Seven patients, group II, 4 males and 3 females received only routine medication but not vitamin E, aged from 27.0 to 69.0 years (average 47.14 ± 17.43), were served as controls.

Table 1 shows the effect of vitamin E therapy on vitamin E and MDA level in supplemented and non-supplemented groups of chronic renal failure patients. Vitamin E therapy resulted in a significant increase in plasma and erythrocyte vitamin E levels in treated group compared with untreated group. Levels of vitamin E in plasma and red blood cell in non-supplemented patients remained low. After vitamin E therapy, both plasma and RBC lipid peroxidation levels in vitamin E treated group was significantly decrease.

Table 1 The effect of vitamin E therapy on vitamin E and MDA levels in control and vitamin E treated group of chronic renal failure patients. Values represent mean ± SD.

	Control group		Vitamin E treated group	
Data	**Before therapy**	**After therapy**	**Before therapy**	**After therapy**
Plasma vitamin E (mg/dl)	1.422 ± 0.8	1.498 ± 0.15	1.547 ± 0.44	4.351 ± 2.14 *
RBC vitamin E (mg/ml prc.)	2.587 ± 0.42	2.483 ± 0.39	2.668 ± 0.34	4.909 ± 2.09 *
Plasma MDA (μmol/l)	129.37 ± 16.95	135.00 ± 23.92	142.50 ± 29.01	94.50 ± 10.54 *,*
RBC MDA (nmol/Cer)	298.80 ± 32.99	314.81 ± 32.81	318.038 ± 106.32	158.965 ± 23.72 *,**

Comparison based on values at one month after therapy versus before therapy :

* $p<0.05$ versus before therapy; * $p\leq0.01$ versus control; ** $p<0.0001$ versus control.

CONCLUSION AND DISCUSSION

Free radical-mediated oxidative damage has been implicated in pathogenesis and progression of chronic renal failure.[2] Since the observation by several reports both in vitro and in vivo studies[16,17] revealed that there was increased oxygen consumption per nephron as a consistent tubule adaptation which occurs with nephron loss. Increased oxygen utilization induced high level of generation of reactive oxygen species.[17] Superoxide anion radical and other reactive oxygen species (ROS) production is a direct consequence of increased oxygen consumption. The hyperactivity of these oxygen radicals is directed against lipids and proteins as well as nucleic acid. There are resulting in structural modification and fragmentation cause renal cell damage.[2] The degree of lipid peroxidation caused by these ROS depends largely on the activity of endogenous oxygen radical scavengers.[17]

α-Tocopherol is an effective antioxidant preventing peroxidation of lipid membranes and has a similar protecting action in the biological tissues. The previous study[5] indicated that Thai chronic renal failure patients were subjected to oxidative stress as indicated by deficiency in α-tocopherol in red blood cell and increasing of lipid peroxidation. Suffering from α-tocopherol deficiency or under peroxidant stress has been claimed to biochemical and sub-cellular damage by lipid peroxidation.[18] Oxidative damage to polyunsaturated lipids in tissue membranes (lipid peroxidation) a free radical process, is a widely accepted mechanism for cellular injury. Malondi-aldehyde is one of the products of lipid peroxidation which appears to be produced in relatively constant proportion to lipid peroxidation. It is therefore a good indicator of the rate of lipid peroxidation.

In conclusion, the results obtained in this study have clearly demonstrated that MDA levels in both plasma and red blood cell with susceptibility to lipid peroxidation were significantly decreased in chronic renal failure patients after α-tocopherol therapy. These beneficial effects on chronic renal failure and related signs are associated with significant reduction of oxidative stress, represented by decrease in malondialdehyde content and increase in antioxidative capacity. Therefore, α-tocopherol therapy may be a promising approach to prevent peroxidation of membrane lipids in chronic renal failure. Our study may also suggested that oral supplementation of α-tocopherol in chronic renal failure could be importance by slow down the progression of renal disease and the efficacy of long-term α-tocopherol administration in such patients should be further studies.

REFERENCES

1. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 2nd ed. Oxford : Clarendon Press, 1989.
2. Sweny P, Farrington K, Moorhead JF. Chronic renal failure : introduction and pathogenesis. In : *The kidney and its disorders.* Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1989 : 359-365.
3. Nath KA, Salahudeen AK. Induction of renal growth and injury in the intact rat kidney by dietary deficiency of antioxidants. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1179-1192.
4. Trachtman H *et al.* Dietary vitamin E supplementation ameliorates renal injury in chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 1811-1819.
5. Tiensong K, Prucksunand Ch, Ongajyooth L *et al.* Antioxidant vitamins and lipid peroxidation abnormalities in Thai patients with chronic renal failure : in press.
6. Paul JL, Man NK, Moatti N, Raichvarg D. Membrane phospholipid peroxidation in renal insufficiency and chronic hemodialysis. *Nephron* 1991 ; 12(1) : 4-7.
7. Richard MJ, Arnaud J, Jurkovitz C *et al.* Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991 ; 57 : 10-15.
8. Yalcin AS, Yurtkuran M, Dilek K, Kilinc A, Taga Y, Emerk K. The effect of vitamin E therapy on plasma and erythrocyte lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 1989 ; 185 : 109-112.
9. Ono K. Effects of large dose vitamin E supplementation on anemia in hemodialysis patients. *Nephron* 1985 ; 40(4) : 440-445.
10. Stocks J, Dormandy TL. The Autoxidation of human and red cell lipids induced by hydrogen peroxide. *Brit J Haematol* 1971 ; 20 : 95-111.

11. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxide in plasma by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979 ; 95 : 351-358.

12. Sierra C, Pastor Mc, Ramon M de. Liquid chromatography determination of α-tocopherol in erythrocytes. *Clin Chin Acta* 1992 ; 208 : 119-126.

13. Miller KW, Yang CS. An Isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α-tocopherol, and various carotenoids. *Anal Biochem* 1985 ; 145 : 21-26.

14. Eugene LG, Norma AR. Glycerol lysis time as a screening test for erythrocyte disorders. *J Lab Clin Med* 1974 ; 83(2) : 323-333.

15. Zanella A, Izzo C, Rebulla P, Perroni L, Sirchia G. Acidified glycerol lysis test : a screening test for spherocytosis. *Am J Haematol* 1980 ; 45 : 481-486.

16. Harris DCH, Chan L, Schrier RW. Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988 ; 254 : F267-F276.

17. Schrier RW, Shapiro JT, Chan L, Harris DCH. Increased nephron oxygen consumption : potential role in progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 23(2) : 176-182.

มารู้จัก"โสม"กันเถอะ

■ รศ.ดร.ภญ. นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์ ■

ที่มาของ "โสม" และสารออกฤทธิ์

"โสม" เป็นชื่อที่ใช้เรียกพืชหลายชนิดที่มีรากลักษณะคล้ายกัน แต่ชนิดที่สำคัญและนำมาใช้กันมากที่สุด คือ โสมเกาหลี หรือโสมคน ซึ่งมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Panax ginseng C.A. Meyer* "โสม" มีสารไกลโคไซด์ ชื่อ จินเซโนไซด์ *(ginsenosides)* ซึ่งเป็นสารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ทางยา จินเซโนไซด์แบ่งย่อยเป็นหลายชนิด แต่ละชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างกันไป ส่วนของโสมที่นิยมนำมาใช้เป็นยาคือราก โสมที่มีอายุ 5-6 ปี จะมีปริมาณจินเซโนไซด์สูงสุด

สรรพคุณทางยา

โสมเป็นที่รู้จักกันมานาน จีนนิยมใช้เป็นยาบำรุง ทำให้ร่างกายแข็งแรงและมีอายุยืน ในสหรัฐอเมริกาใส่โสมลงในยาและเครื่องสำอาง เช่น สบู่ และน้ำหอม มีการนำไปใช้กันในหมู่นักกีฬาเพื่อบำรุงร่างกายให้แข็งแรง ทนต่อการใช้กำลังกาย มีการนำโสมมาใช้กับผู้ที่มีโรคและความผิดปกติบางอย่าง เช่น เครียด อาการที่พบในวัยสูงอายุ โลหิตจาง และความดันโลหิตสูง เป็นต้น ในผู้ที่เครียดนั้น เชื่อว่าโสมจะช่วยปรับสมดุลในร่างกาย และปรับการทำงานของต่อมไร้ท่อต่าง ๆ อย่างไรก็ตามคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องเหล่านี้ [1-6]

โสมขาว โสมแดง และ จี 115 คืออะไร

"โสมขาว" ได้จากการนำรากโสมไปล้างให้สะอาดและตากแห้งด้วยแสงแดด จะได้เนื้อรากสีขาวหรือสีนวล ซึ่งโสมต่างชนิดกัน หรือปลูกในแหล่งต่างกันจะให้ปริมาณจินเซโนไซด์แตกต่างกัน [7]

"โสมแดง" ได้จากการนำรากโสมที่ล้างให้สะอาดแล้ว ไปอบไอน้ำเพื่อฆ่าเชื้อโรคที่อุณหภูมิ 120-130 องศาเซลเซียส นาน 2-3 ชั่วโมง ได้เนื้อโสมสีน้ำตาลแดง ซึ่งโสมจากแหล่งต่างกันและกรรมวิธีในการอบจะทำให้ได้จินเซโนไซด์ในปริมาณที่แตกต่างกัน [7]

"จี 115" เป็นโสมสกัดมาตรฐาน ที่เตรียมได้โดยผ่านกระบวนการหลายขั้นตอน เป็นส่วนรวมของสารสกัดหลายชนิดในสัดส่วนคงที่ มีจินเซโนไซด์ 8 ชนิด ที่ปรับปริมาณให้มีความเข้มข้น 4% (พอเหมาะในการแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา) วิธีการสกัดโสมทำให้เชื้อโรคและยาฆ่าแมลงที่ตกค้างถูกกำจัดออกไป [8] จี 115 เป็นโสมสกัดที่มีเอกสารทางวิชาการหลายฉบับรายงานถึงการศึกษาทางชีวเคมี เภสัชวิทยา พิษวิทยา และทางคลินิก

ทำไมจึงทำเป็น "โสมสกัดมาตรฐาน"?

ดังได้กล่าวแล้วว่า จินเซโนไซด์ซึ่งเป็นสารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ทางยาของโสมนั้นมีปริมาณแตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดของโสม แหล่งที่ปลูก ส่วนที่นำมาใช้ อายุโสม ตลอดจนขั้นตอนในการทำเป็นยา ด้วยเหตุนี้การทำเป็นโสมสกัดมาตรฐานช่วยให้มีปริมาณจินเซโนไซด์ในสัดส่วนคงที่ และมีความเข้มข้นพอเหมาะในการแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Leung AY. Encyclopedia of Common Natural Ingredients used in Food, Drugs and Cosmetics. New York : John Wiley & Sons, 1980.186.2. Beltz SD, Doering PL. Efficacy of nutritional supplements used by athletes. Clin Pharm 1993; 12:900-8.3. Bahrke MS, Morgan WP. Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. Sports Med 1994; 18:229-48.4. Chang JC. Ginseng and cosmetics. Cosmet Toilet 1977; 92:50.5. Owen RT. Ginseng-a pharmacological profile. Drugs Today 1981; 17:343-51.6. Cui J, Chen KJ. American ginseng compound liquor on reterding-aging process. Chin J Mod Devel Trad Med 1991; 11:457-60, 451.
7. Chinna C. Panex ginseng - a survay. Oesterreichische Apotheker-zeitung 1983; 37:1022-27.8. G 115 - Boehringer Ingelheim, Product Information.

พร้อมทุกจังหวะชีวิต

แข็งแกร่ง...ที่ร่างกาย เข้มแข็ง...ที่จิตใจ คือภาวะแห่งความพร้อม โสมเกาหลี จินซาน่า G 115 ให้คุณค่าโสมเกาหลี ด้วยเทคโนโลยีของสวิตเซอร์แลนด์ มีทั้งชนิดน้ำและแคปซูล

บำรุงร่างกาย และจิตใจ เมื่อย่อมเหลือ

G 115 โสมสกัดมาตรฐานเฉพาะ ที่ผ่านขบวนการปรับให้ได้มาตรฐานแล้ว
G 115 เครื่องหมายการค้า อิงเกิลไฮม์ ฟาร์มาซูติคอล จำกัด สวิตเซอร์แลนด์

จินซาน่า®
จินซีโนซายด์ จี 115

เบอริงเกอร์ อิงเกลไฮม์
โทร. 308-2100

LICHENOID ERUPTION OF ORAL MUCOSA AND SKIN FROM METHYLDOPA AND CHLORPROPAMIDE : A CASE REPORT

Kobkan Thongprasom [*], Wanee Thaweesap [**], and Surasak Cheerat [***]

[*]Department of Oral Medicine, [**]Department of Pharmacology,
[***]Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University,
Bangkok 10330, Thailand.

A 46-year-old Indian woman had been treated with methyldopa for three months, had the erosive lesions on the buccal mucosa. This patient was then treated with amoxycillin in concomitant with the antihypertensive drug, methyldopa. However, the erosive lesions were still there. She was referred to the Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University by her physician. The lesions were diagnosed to be erosive lichen planus and were treated with 0.1 percent solution of fluocinolone acetonide. It has been documented that methyldopa could induce intraoral membrane reactions; therefore the recommendation to change the antihypertensive drug from methyldopa to be a beta adrenergic blocking drug, atenolol, was given to her physisian. After this treatment regime, the erosive lichen planus was gradually disappeared within a period of 2 months. Later, the same patient underwent medical treatment with the oral hypoglycemic drug, chlorpropamide. Following 3 months after treatment, the marked intraoral lesions with generalized skin lesions of lichen planus were aggressively flared up. Together with a dermatologist of Chulalongkorn hospital, both skin and oral lesions were treated and improved within one year. It is suggested, therefore, that the precaution should be taken on the treatment of hypertensive and diabetic patient with

methyldopa and chlorpropamide. If it is possible, the changing of these drugs to the others is recommended whenever the oral lesions occur from their side effects. Moreover, lichenoid eruption of oral mucosa due to methyldopa and chlorpropamide has never been reported in Thai patients.

KEY WORDS : oral lichenoid, methyldopa, chlorpropamide, fluocinolone acetonide

INTRODUCTION

Although the exact etiology of oral lichen planus (OLP) is still unknown, various drugs may induce lichenoid reactions that are clinically and histopathologically identical to the oral lichen planus.[1,2] Diverse exogeneous drugs such as methyldopa,[3,4] chlorpropamide[5] and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)[6] have been reported to precipitate and exacerbate this condition. Recent studies have confirmed that the T-lymphocytes play the role of cell-midiated immunological disease mechanisms and are involved in the pathogenesis of OLP.[7] So these drugs may implicate the initial onset and exacerbations of lichenoid eruption.

The purpose of this case report was to demonstrate both lichenoid eruption of oral and skin lesions after the administration of antihypertensive and oral hypoglycemic drugs. This report may be useful for the physician to consider before treatment the patients with hypertension and diabetes mellitus. Treatment and management of patients with oral lichenoid lesions were discussed.

CASE REPORT

A 46-year-old Indian woman with a history of hypertensive (180/110 mm Hg) and fasting blood sugar 119 mg% had been treated with methyldopa 250 mg (Aldomet®) by her physician since January 1993. Three months after an initiation of treatment, she complained about severe painful ulceration on the left buccal

mucosa. An exfoliative cytology examination from the oral lesion showed no abnormality of the cells. This patient had still been treated with methyldopa and amoxycillin (Ibiamox®) 500 mg four times a day but there was no improvement. In June 1993, she was referred to the Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University.

By clinical examination, no skin lesion was found. Oral lesions were erosive on both right and left buccal mucosa with white striae size~5x3 cm (Fig. 1). She complained of severe pain, difficulty in chewing and bleeding when brushing. Biopsy specimen was taken from the left buccal mucosa and histopathologic examination confirmed the diagnosis of erosive lichen planus. Then the other antihypertensive drug was recommended to her physician instead of methyldopa. After that, atenolol (Tenormin®) 50 mg daily had been used to treat this patient and at the same time topical steroid-fluocinolone acetonide 0.1% solution was used for treatment of oral lesions. In August 1993, the right and left buccal mucosa were improved and healing was almost complete (Fig. 2). Unfortunately, her blood sugar elevated and chlorpropamide (Diabenese®) was administered 250 mg daily by her phisician. In July 1993, skin lesions were first recognized as dusky pink ichy papules with white scale at the wrist of hands and the soles. In December 1993, the oral lesions were severely flared up with extensive erosive area, white striae and some pseudomembrane covered on the surface of the lesion (Fig. 3). Skin lesions aggressively developed on both arms, legs, buttocks and back (Fig. 4,5). The patient was referred to the dermatologist at Chulalongkorn Hospital for skin biopsy and treatment. Skin lesions were diagnosed as lichen planus. One year after treatment both skin and oral lesions had improved and the patient dropped out from the clinic.

HIVID®

zalcitabine , **ddC**

Roche : Helping people with HIV

Further information is available on request

Roche

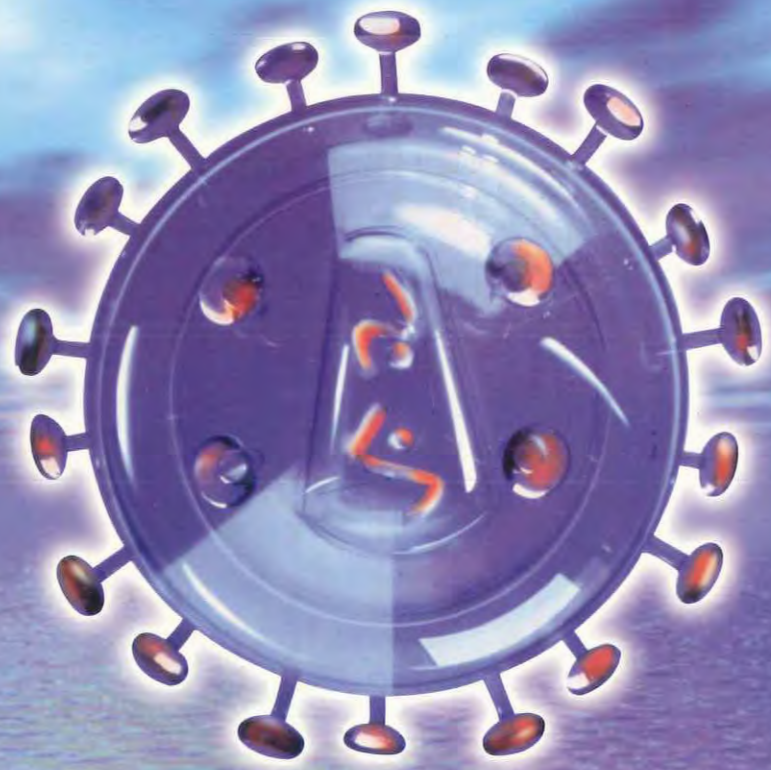
Roche Thailand Ltd.

19th floor Rasa Tower, 555 Phaholyothin Rd., Ladyao, Chatuchak, Bangkok 10900.
Tel. 937-0444 Fax. 937-0383

For medical profession only

INVIRASE®
(saquinavir)

A Proteinase inhibitor



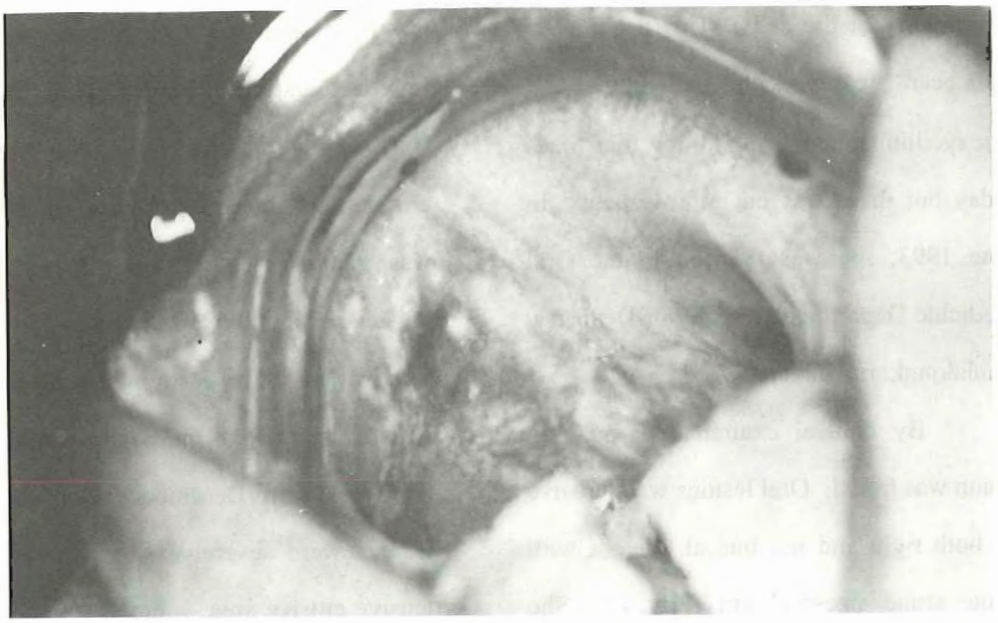
An Advance in HIV Treatment

Further information is available on request

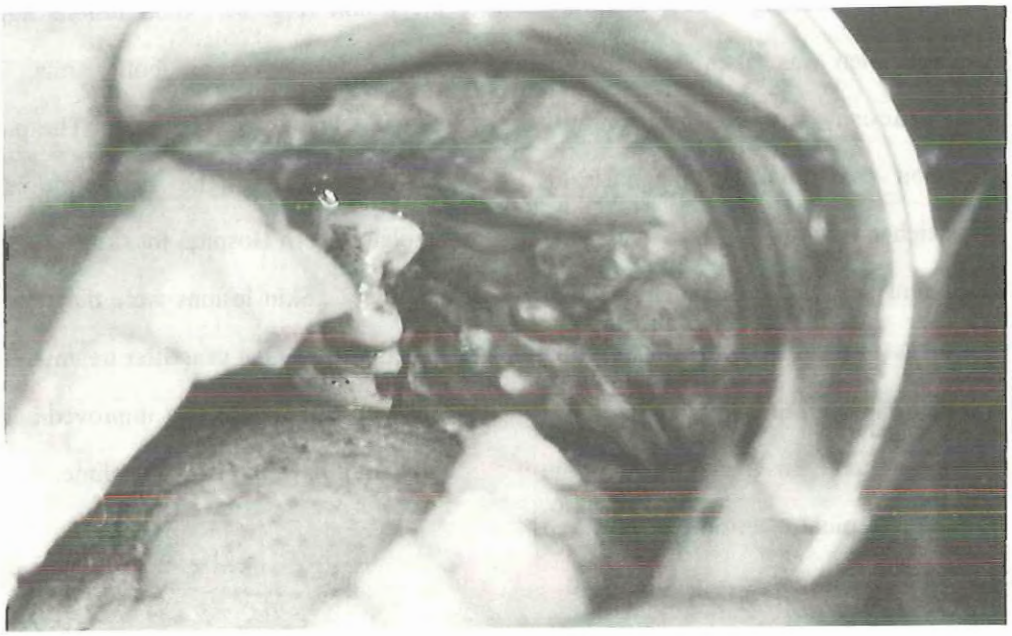
Roche

Roche Thailand Ltd.
19th floor Rasa Tower, 555 Phaholyothin Rd., Ladyao, Chatuchak, Bangkok 10900.
Tel. 937-0444 Fax. 937-0383

For medical profession only

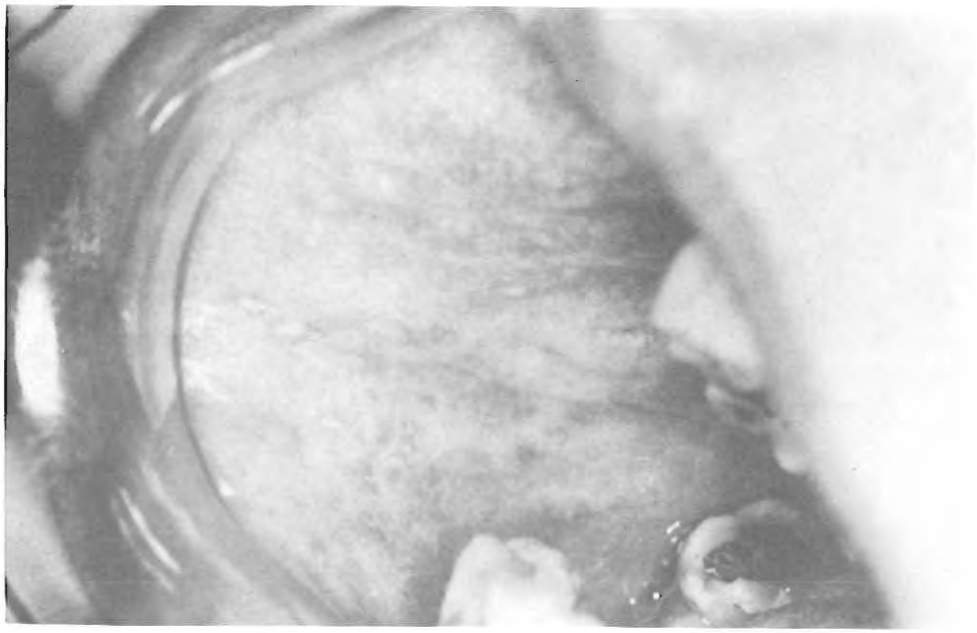


A. .



B.

Fig. 1 Erosive area surrounded with keratotic white lesion on the right (A) and left buccal mucosa (B).



A.

B.

Fig. 2 Right (A) and left (B) buccal mucosa showed improvement of the lesion after treatment with fluocinolone acetonide 0.1 % in solution.

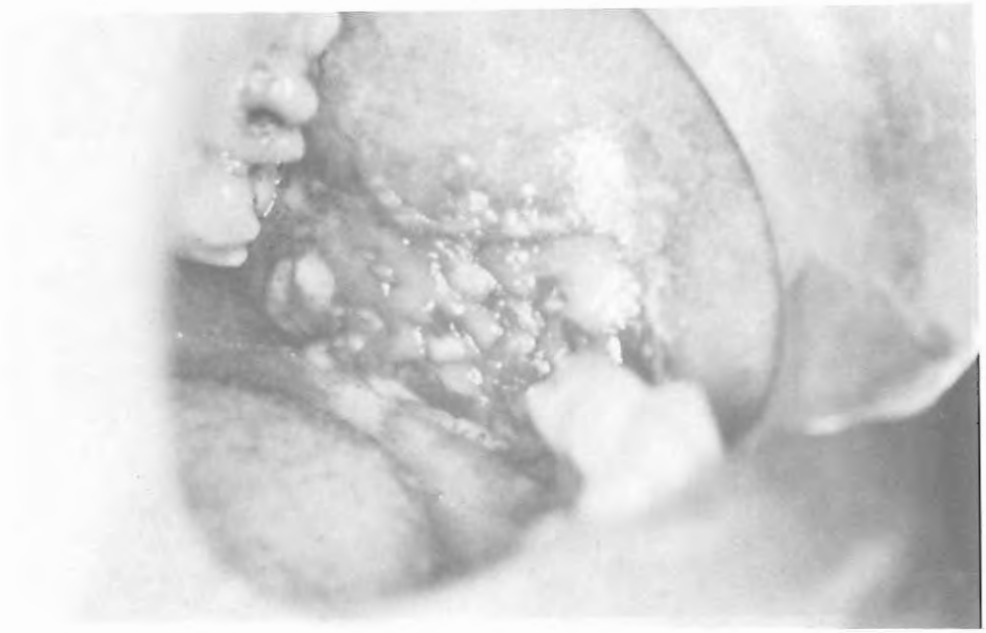


Fig. 3 Severe flared up lesion on the left buccal mucosa after administration of chlorpropamide.

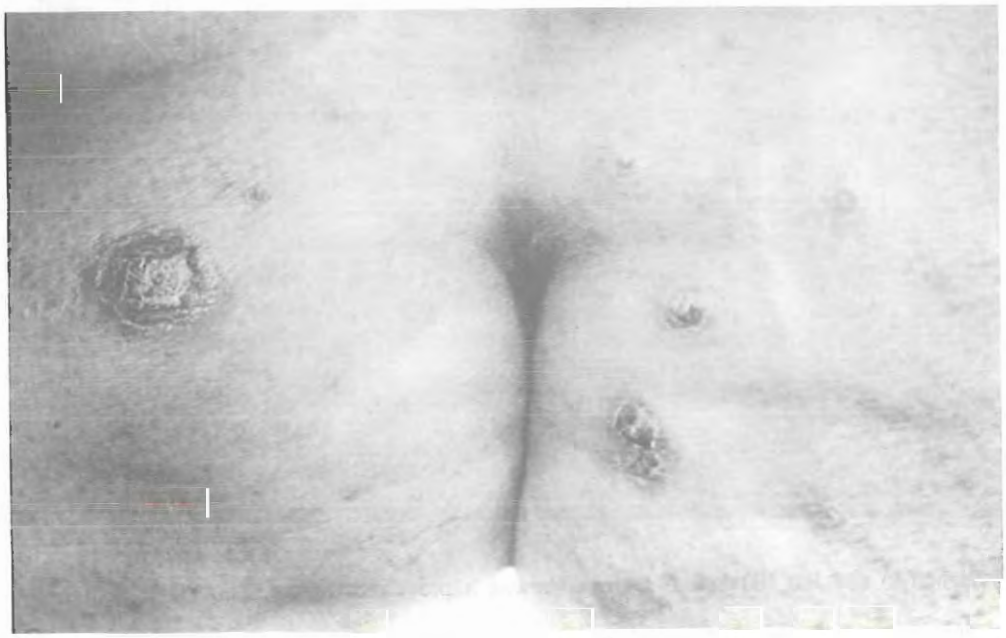


Fig. 4 Skin lesions on the buttocks with white scale on top of the lesions.

Fig. 5 Generalized dusky pink papules on the back.

DISCUSSION

Various drugs have been found to be able to induce lichen planus or lichenoid reactions. They may act as exogeneous agents in upregulated expression of heat shock protein (HSP) by stressed oral keratinocytes followed by tissue damage and then induce OLP lesions.[8] So methyldopa and chlorpropamide play a potential role of the initial onset and exacerbations of this case. Drug such as methyldopa which is commonly used in the treatment of hypertension has been reported to have relationships with lichenoid reaction.[9-12] This drug, therefore, should be considered its side effect of lichenoid eruption before use. Medico-dental relationship is found to be very important for the best result of treatment. The physician reported a clear medical history of this patient and changed methyldopa to atenolol. Topical steroid-fluocinolone acetonide 0.1% solution was found to yield a good result for the treatment of oral lichenoid lesions at the period of with-drawal methyldopa. Chlorpropamide was also a medication related to lichenoid lesions.[5,13] So both oral and skin lesions were severely flared up possibly as a result of the induction of chlorpropamide. Although the nature of lichen planus or lichenoid lesion was found difficult to be treated successfully,[14-18] various forms of steroids have been widely used to reduce

pain and inflammation.[19-24] Moreover, it is important and reasonable to advise the physician that there may be some clinical benefit in changing medication from methyldopa and chlorprolamide to the others if possible. Patients with skin lesions eruption should consult the dermatologist and should be advised to return to clinic for periodic reevaluation. In our knowledge, there are no previous reports about lichenoid eruption on the oral mucosa due to methyldopa and chlorpropamide in Thai patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to express our sincere thanks to the staff of the Dermatology Unit, Faculty of Medicine, Chulalongkorn Hospital.

REFERENCES

1. Jones JH, Mason DK. Oral manifestations of systemic disease. 1st ed. London:W.B. Saunders Co, 1980 : 459.
2. Scully C, Elkom M., Lichen planus : review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985 ; 14 : 431-458.
3. Holt PJ, Navaratnam A. Lichenoid eruption due to methyldopa. *Br Med J* 1974 ; 3 : 234.
4. Stevenson CJ. Lichenoid eruptions due to methyldopa. *Br J Dermatol* 1981 ; 85 : 600.
5. Dinsdale RCW, Ormerod TP, Walker AE. Lichenoid eruption due to chlorpropamide. *Br Med J* 1968 ; 1 : 100.
6. Hamburger J, Potts AJC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br Med J* 1983 ; 287 : 1248.
7. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990 ; 19 : 389-96.
8. Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ, Walsh LJ Seymour GJ. Heat shock

protein expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995 ; 24 : 1-8.

9. Burry JN. Ulcerative lichenoid eruption from methyldopa. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 880.
10. Hay KD, Read PC. Methyldopa as a cause of oral mucosa membrane reactions. *Br Dent J* 1978 ; 145 : 195-203.
11. Brook SL. Lichenoid reaction of oral mucosa and skin to methyldopa. *J Oral Med* 1982 ; 37 : 42-44.
12. William BG, Brook S. Oral drug reaction to methyldopa. *Oral Surg* 1983 ; 56 : 375-377.
13. Barnett JII, Barnett SM. Lichenoid drug reactions to chlorpropamide and tolazamide. *Cutis* 1984 ; 34 : 542-544.
14. Sloberg K, Hersle K, Mobacken H, Thilander H. Topical tretinoin therapy and oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1979 ; 115 : 716-718.
15. Bagan JV, Silverstre FJ, Mestre S, Gisbert C, Bermejo A, Agramunt J. Treatment of lichen planus with griseofulvin-report of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 ; 60 : 608-610.
16. Urata M, Yosida H, Yanagawa T, *et al.* Interferon activity and its characterization in the sera of patients with premalignant lesions arising in oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986 ; 15 : 134-147.
17. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO_2 laser surgery of oral premaligmant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986 ; 15 : 19-24.
18. Camisa C, Allen CM. Treatment of erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986 ; 62 : 393-396.
19. Tyldesly WR and Harding S. Betametasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1977 ; 96 : 659-662.
20. Zegarelli DJ. Multimodality steroid therapy of erosive and ulcerative oral lichen planus. *J Oral Med* 1983 ; 38 : 127-130.
21. Pedersen A, Klausen B. Glucocorticosteroids and oral medicine *J Oral Pathol* 1984 ; 13 : 1-15.
22. Vincent SD, Fotos PG, Baker KA Williams TP. Oral lichen planus The

clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70 : 165-171.

23. Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweesap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1992 ; 21 : 456-458.
24. Lozada - Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double - blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994 ; 77 : 598-604.

TOWARDS UNDERSTANDING CYTOCHROMES P450

Wichittra Tassaneeyakul[*] and Wongwiwat Tassanceyakul[**]

[*]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

[**]Department of Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Science,
Khon Kaen University, Khon Kaen

INTRODUCTION

For more than four decades cytochrome P450 (CYP) has been the subject of intense investigation, largely as a result of its catalytic diversity. Not only is CYP responsible for the metabolism of tens of thousands of xenobiotics (e.g. drugs, industrial chemicals, environmental pollutants, plant products and toxins), but the enzyme is essential also for the biosynthesis and catabolism of a broad range of endogenous compounds, including bile acids, biogenic amines, eicosanoids, fatty acids and steroid hormones.

Of greatest relevance to this review article, however, is the role of CYP in xenobiotic metabolism. Humans are exposed to an array of xenobiotics capable of exerting a broad range of pharmacological and toxicological effects. In most instances CYP-mediated biotransformation serves as a detoxification mechanism since the metabolites formed generally possess less biological activity than the parent compound. CYP-mediated biotransformation additionally facilitates the elimination of typically lipophilic xenobiotics and the newly introduced functional group may serve as an acceptor for conjugating enzymes (e.g. UDP-glucuronosyltransferase, sulphotransferase, glutathione transferase), enhancing renal clearance further.

24 - Hour Vascular Selective...

MUNOBAL®

active ingredient : Felodipine

Because It's Appropriate-
Whichever Direction Hypertension Takes

The route to lifelong and appropriate blood pressure control

PRESCRIBING INFORMATION:

Composition:
Each tablet contain 5 mg/10 mg felodipine in an extended release formulation

Indication:
Hypertension, Angina pectoris

Dosage:
Initial dose 5 mg, maintain on 5-10 mg once daily

Adverse reactions:
In common with other vasodilations, felodipine may cause flushing, headache, palpitations, dizziness and fatigue in some patients. Most of these reactions are dose dependent and appear at the start of treatment or after a dose increase. Should such reactions occur they are usually transient and diminish in intensity with time.

Interactions:
Enzyme inhibitors have been shown to cause an increase in felodipine plasma levels. Enzyme inducers will cause a decrease in plasma levels of felodipine.

Further information available on request
Hoechst Marion Roussel (Thailand) Ltd.
193 Lake Rajada Bldg., 20th Floor
Ratchadaphisek Road, Klong Toey,
P.O. Box 960, Prakanong, Bangkok 10110
Tel : 264 0520 / Fax : 264-0492

Hoechst Marion Roussel
The Health Care Division of Hoechst

Hoechst

®Trental 400

CONTROLLED RELEASE TABLET

active ingredient : Pentoxifylline

improves cerebral perfusion and mental function

Patients suffering from cerebrovascular disease are the victims of inadequate blood flow due to obstructive arterial processes as well as platelet adhesion and aggregation.

An acute reduction of cerebral blood flow may result in transient ischaemic attacks or even in stroke leading to reversible or irreversible neurological deficits.

A chronic decrease in cerebral blood flow, however, may be manifested by disorders of mental function, behavioural changes and somatic disorders.

Haemorheological and antiplatelet medication has the objective to prevent recurrent ischaemic attacks and to improve cognitive and mental function.

®Trental400 exerts neuropharmacological effects and improves the nutritive microcirculation by

- **restoring red cell deformability**
- **decreasing blood viscosity**
- **inhibiting platelet aggregation**

®Trental400 the haemorheological and antiplatelet approach in the treatment of cerebrovascular disease

Prescribing information: Active Ingredient: Pentoxifylline 400 mg. **Indications:** Conditions associated with cerebrovascular insufficiency, such as impairment of concentration and memory, vertigo, sleep disturbances, headache, tinnitus, low drive, sequelae of cerebrovascular accidents. Peripheral occlusive arterial disease, and circulartory disorders of arteriosclerotic, diabetic, inflammatory or functional origin, trophic disorders, lower leg ulcer and gangrene. **Dosage:** 1 tablet, 2-3 times daily, after meals. To be swallowed whole with some liquid. **Contraindication:** Hypersensitivity to pentoxifylline, severe haemorrhage, acute myocardial infarction, pregnancy, massive retinal haemorrhage. **Side effects:** GI disturbance, headache, cutaneous hypersensitivity, dizziness, bleeding (eg. skin, mucosa etc), thrombocytopenia, flushing, tachycardia, angina pectoris, hypotension **Interactions:** hypotensive agents.

Reference-:
1. Martin P. Vives P. Curr. Med Res Opin 6, 518 (1980)
2. Lechner H. Ott E. La Ricerca XI (Suppl 1) 247, 253 (1981)
3. Kobayashi I. et al, Stroke, 7, 406 (1976)

Further information available on request
Hoechst Marion Roussel (Thailand) Ltd.
193 Lake Rajada Bldg., 20th Floor, Ratchadaphisek Road, Klong Toey,
P.O. Box 960, Prakanong, Bangkok 10110 Tel : 264 0520 / Fax : 264-0492

Hoechst Marion Roussel
The Health Care Division of Hoechst

Hoechst

TD 1003 (5000) 1/96

Although metabolism of xenobiotics by CYP is normally associated with inactivation of the parent compound, it is now recognised that certain compounds may be converted to highly reactive intermediates which are capable of interacting with cellular macromolecules. Indeed, considerable research over the last two decades has demonstrated that CYP-catalysed metabolic activation is a prerequisite for the toxicity, mutagenicity and carcinogenicity of many foreign compounds. Thus, interindividual variability in CYP activity assumes importance as both a determinant of pharmacokinetics and response to clinically-used drugs and in the development of carcinogenesis or other toxicities following exposure to environmental chemicals.

General aspects of cytochrome P450

CYP has been shown to be ubiquitous, being found in all living organisms and in almost all tissues. Mammalian CYP can be classified simply into two classes based on intracellular location; microsomal CYP, which is bound to the membrane of the endoplasmic reticulum, and mitochondrial CYP, which is located on the inner mitochondrial membrane. Mitochondrial CYP is quite distinct from its microsomal counterpart in that it utilises an iron sulphur protein (adrenodoxin) and a flavoprotein, NADPH-adrenodoxin reductase, as the electron donor enzymes. Unlike microsomal CYP, the mitochondrial enzyme is fairly selective in the choice of substrates, being involved primarily in steroid synthesis. Although CYP biotransformation results from the insertion of a single atom of atmospheric oxygen, different reactions may arise depending on the nature of the substrates and the intermediates formed. These reactions include hydroxylation, epoxidation, deamination, dealkylation, sulphoxidation, dehalogenation, and occasionally reduction.

It is now well established that CYP is not a single enzyme, but in fact exists as a gene superfamily where each gene encodes a separate isoform. The multiplicity of CYP was first postulated on the basis of species differences in metabolism and the selective induction of drug metabolism by a range of xenobiotics.[1, 2] Subsequent evidence, including selective inhibition of drug metabolism by certain chemicals, differing patterns of perinatal development in drug metabolism, and genetically determined deficiencies in the metabolism of some substrates, all supported the existence of multiple forms of CYP.[3] Advances in chromatographic techniques greatly facilitated the isolation and purification of individual CYP isoforms from animal and human tissues providing direct evidence of enzyme heterogeneity.[4] However, knowledge of CYP multiplicity, function and regulation has expanded enormously over the last decade or so with the application of recombinant DNA techniques. Since the first complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) for a phenobarbitone-inducible rat CYP was isolated by Fujii-Kuriyama in 1982,[5] more than 480 CYP genes have been described.[6] Of 74 gene families so far described, 14 families exist in all mammals. The mammalian enzymes within the *CYP1*, *CYP2* and *CYP3* gene families are responsible primarily for the metabolism of xenobiotics. Members of the CYP4 family are responsible mainly for the metabolism of fatty acids while other mammalian CYP gene families encode enzymes which are involved in steroid biosynthesis. Human CYP isoforms in families one to four are shown in Table 1. It is this multiplicity which is responsible for the extremely broad substrate specificity characteristic of CYP.

Table 1.1 Human xenobiotic metabolising cytochromes P450

Gene Symbol	Tissue	Chromosomal location	Selected model substrate
CYP1A1	mainly extrahepatic tissues	15q22-qter	benzo[a]pyrene and other polycyclic aromatic hydrocarbons
CYP1A2	liver	15q22-qter	caffeine , heterocyclic arylamines phenacetin, theophylline, acetanilide
CYP2A6	liver	19q13.1-13.2	coumarin, diethylnitrosamine
CYP2A7	liver	19q13.1-13.2	
CYP2B6	liver	19q12-q13.2	cyclophosphamide
CYP2C8	liver intestine	10q24.1-24.3	tolbutamide, phenytoin
CYP2C9/10	liver intestine	10q24.1-24.3	tolbutamide, phenytoin, naproxen, ibuprofen, diclofenac, tienelic acid, S-warfarin (7-hydroxylation),
CYP2C17	liver		
CYP2C18	liver	10q24.1-24.3	
CYP2C19	liver	10q24.1-24.3	S-mephenytoin , hexobarbitone, omeprazole
CYP2D6	liver intestine kidney	22q13.1	bufuralol, debrisoquine, sparteine, perhexiline, dextromethorphan
CYP2E1	liver intestine leukocyte	10	chlorzoxazone, dimethylnitrosamine, ethanol, 4-nitrophenol, halothane enflurane

Table 1.1 (cont).

Gene Symbol	Tissue	Chromosomal location	Selected model substrate
CYP2F1	lung	19	3-methylindole
CYP3A3	liver	7q22.1	aflatoxin B1, alfentanil, androsteine-
and	gastrointestinal		dione, benzo[a]pyrene, cyclosporine,
CYP3A4	tract		erythromycin, estradiol, nifedipine,
			quinidine, testosterone, triazolam,
			terfenadine
CYP3A5	liver	7q22.1	cyclosporine, nifedipine, testosterone
	placenta		
CYP3A7	liver	7q22.1	aflatoxin B1, testosterone, progesterone
	(fetal)		3-sulphate
CYP4A9		1	fatty acids
CYP4A11	kidney	1	
CYP4B1	lung	1p12-p34	

Structure and membrane topology

Individual eukaryotic CYP isoforms are integral to the endoplasmic reticulum or the mitochondrial membrane. The integral membrane nature of CYP isoforms is important for both effective electron transfer from the electron donor enzyme system and metabolism of lipophilic substrates. Microsomal CYP isoforms are synthesised primarily on membrane-bound polyribosomes before insertion into the lipid bilayer of the endoplasmic reticulum. The insertion of CYP and other intrinsic membrane proteins

requires highly specific cellular mechanisms. Although more than 220 primary structures have been reported, there is structural homology of certain segments of all members of the CYP gene super-family. Such homologous segments include the heme-binding cysteine residue near the carboxy-terminal and, in the case of the microsomal enzymes, a highly hydrophobic segment at the amino-terminal region.[7,8] The hydrophobic amino-terminal region of CYP isoforms is generally accepted as a signal recognition site that not only directs insertion of these proteins into the membrane but also functions as a "halt-transfer signal" which anchors the enzyme to the membrane. The remainder of the enzyme resides on the cytoplasmic side of the membrane.[9-11] It remains controversial whether the amino-terminal segment exists in a hair-pin loop configuration (model A, Fig.1) or as a single membrane-spanning region (model B, Fig.1). However, the available data tends to support model B in which CYP is anchored to the membrane by a single amino-terminal transmembrane helix of 20-30 amino acids with the globular part of the protein, where the substrate and the electron donor enzyme bind, residing in the cytosol.

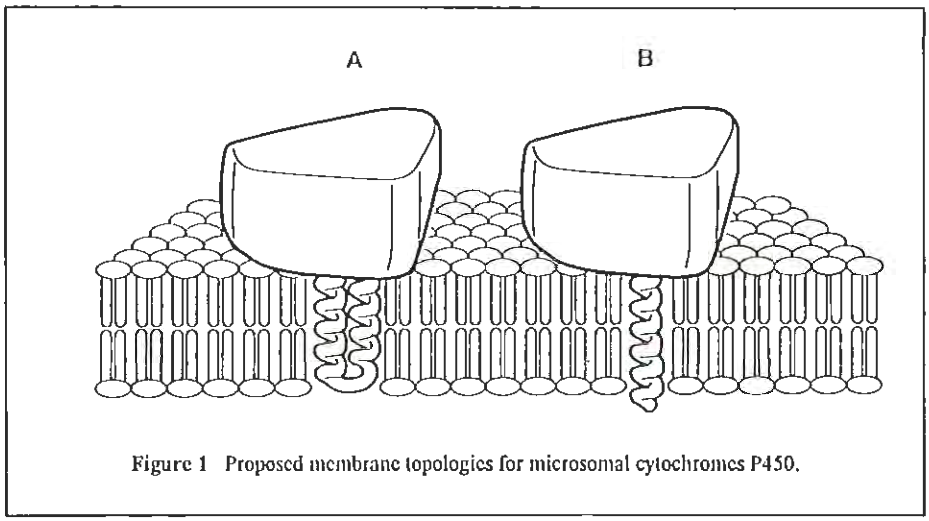


Figure 1 Proposed membrane topologies for microsomal cytochromes P450.

Fig. 1 Proposed membrane topologies for microsomal cytochromes P450.

A major goal of CYP structure determination is to elucidate the substrate binding domain(s) which in turn should allow direct prediction of substrate specificity. Several approaches have been applied to CYP structure determination, including chemical modification with substrate analogues or mechanism based inhibitors, site-directed mutagenesis, molecular modelling and sequence alignment with the crystal structure of CYP101. However, a consensus view for the substrate binding sites of mammalian CYP isoforms has not yet been established. A major impediment to CYP structure elucidation is the lack of a crystal structure for any eukaryotic CYP isoforms. Most of the three-dimensional models for mammalian CYP rely on the structure of bacterial CYP101, the only tertiary CYP structure available, despite the fact that there is only minimal sequence identity between CYP101 and mammalian CYP and this bacterial enzyme is not membrane bound. The crystal structure of bacterial CYP102 has also been determined recently[12] and this enzyme exhibits greater sequence homology to mammalian CYP than does CYP101. It is possible that the three-dimensional structure of CYP102 may provide a better model for the mammalian enzymes.

Approaches used for assessment of cytochrome P450 function and activity

It is now well established that various CYP isoforms differ in terms of substrate specificity and regulation. Differences in the activities and the relative proportion of individual isoforms therefore become important determinants of interindividual differences in pharmacological effects of drugs, susceptibility to adverse drug reactions and probably chemical carcinogenesis. Identification and characterisation of the substrate specificity and regulation of individual CYP isoforms is essential for the elucidation of the

biological processes underlying such relationships. In the case of new drugs, drug interactions and other factors influencing drug plasma concentrations can be predicted readily if the major isoforms responsible for the metabolism of those drugs have been identified. Several approaches have been employed to determine the contribution of individual isoforms in the metabolism of drugs, toxicants and carcinogens. These approaches range from biochemical, immunological, chemical and heterologous cDNA expression techniques. Given that each technique has advantages and disadvantages, the most reliable conclusions should be derived on the basis of data obtained from a battery of approaches, not a single one.

(a) Reconstitution of purified cytochrome P450 isoforms

The purification of CYP isoforms from animals and human tissues and reconstitution of activity of these purified proteins has provided valuable information concerning the catalytic specificity of some isoforms. This approach has been used successfully to characterise the substrate specificities of human CYP1A2, CYP2E1, CYP2A6, CYP3A3/4, and CYP2D6.[13-17] However, the use of purified proteins for studying CYP has a number of limitations. Purification of CYP isoforms is difficult as they are membrane bound proteins; isolation of these proteins requires the use of detergent. Removal of excess detergent from the purified protein prior to analysis of the catalytic activity is critical since coupling of the electron donor enzyme with CYP is markedly inhibited by the presence of detergent. Purity of protein is sometimes difficult to demonstrate as distinct isoforms of CYP often display marked similarity on SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. Indeed, many CYP isoforms differ by only a few amino acids but, as indicated earlier, those differences can have a profound

effect on catalytic activities. It is also noteworthy that a number of CYP isoforms do not appear to retain full activity following purification.[14, 18] Thus, while of use in defining substrate specificity, problems are association with the use of purified enzymes.

(b) Immunological approaches

Antibodies directed against purified CYP isoforms have provided invaluable information concerning CYP. The immunorelatedness of CYP is suggestive of structural similarities of enzymes. Immunoinhibition studies provide information on the functional role of CYP isoforms since the extent to which a specific CYP isoform contributes to the total reaction in microsomes can be predicted from the degree of inhibition observed with a particular antibody. Antibodies can also be used in isolating the cDNAs encoding specific CYP isoforms by recombinant DNA techniques. A variety of immunological techniques including immunoblot analysis (Western blotting), immuno-diffusion assays, enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) and immunohistochemistry permit determination of expression, distribution and content of a specific isoform or subfamily of CYP in a tissue or organ.[19] Specificity appears to be a major problem confronting the use of antibodies. Given the high similarity of primary structure within some CYP subfamilies, an antibody raised against one isoform is likely to cross-react with other isoforms regardless of the purity of the enzyme used for immunisation. Cross-reactivity may also occur between different CYP subfamilies. For example, a monoclonal antibody raised against fish CYP1A1 has been demonstrated recently to cross-react with human CYP2E1.[20] Generation of anti-peptide antibodies directed to specific regions of CYP isoforms is one of the approaches used to circumvent the problem of cross-reactivity. Anti-peptide

antibodies which cause inhibition of the enzyme activity are also of value for the identification of functionally important regions of CYP. [21]

(c) Chemical approaches

The use of chemicals as selective substrates or selective inhibitors of CYP offers an advantage over other approaches given potential applications both in vitro and in vivo. Regulation of CYP activity in humans by environmental and genetic factors can be investigated by administration of a substrate selective for a particular CYP isoform. Inhibitor probes are particularly useful for determining the contribution of a particular CYP isoform to a reaction under consideration. Clearly, xenobiotic inhibitors have advantages over antibodies in terms of availability. Selective substrates may also serve as competitive inhibitors of the metabolism of another compound by the same isoform. Competitive inhibition of xenobiotic metabolism by a selective substrate frequently provides information about isoform(s) potentially involved in that reaction. However, the competitive inhibition of a reaction by another xenobiotic does not necessarily indicate that the reaction is catalysed by the same isoform which responsible for the metabolism of that xenobiotic. For example, quinidine is a potent inhibitor of CYP2D6 although it is, in fact, metabolised by isoforms of CYP3A subfamily.[22] Once an isoform-specific substrate has been identified correlation studies between the activity under consideration with the activities of selective substrates across a bank of human liver microsomal samples can additionally be used to indicate the isoform(s) potentially involved in that reaction.

A number of compounds have been proposed as selective substrates or selective inhibitors of CYP isoforms (or subfamilies) (Table 2) and many of these compounds may be used as substrates to study the

Table 2 Proposed model substrates and inhibitors of human cytochrome P450 isoforms

CYP isoform	Substrate	Inhibitor
1A2	caffeine (3-demethylation)	a-naphthoflavone
	phenacetin	furafylline
2A6	coumarin	
2C9/10	phenytoin	sulphaphenazole
	tolbutamide	
	warfarin	
2C19	S-mephenytoin	
	omeprazole	
	proguanil	
2D6	bufuralol	quinidine
	debrisoquine	
	dextromethorphan	
	metoprolol	
	sparteine	
2E1	chlorzoxazone	diethyldithiocarbamate
	ethanol	
	4-nitrophenol	
3A3/4 and 3A5	erythromycin	troleandomycin
	dapsone	gestodene
	lignocaine	naringenin
	nifedipine	
	midazolam	

in vivo activity of human CYP. However, some (e.g. amino-pyrine, antipyrine, metronidazole etc.) are not isoform (or subfamily) specific and therefore the predictive value of these probes for the metabolism of other drugs is limited. When xenobiotics are used in vivo it is essential that administration (usually oral) should be simple and the compounds and their metabolites are free of serious adverse effects. Ideally sampling techniques should be simple (e.g. urine or blood collection). Intrinsic metabolic clearance of the substrate probe should be used as the in vivo measure of enzyme activity, although other measures (e.g. urinary metabolic ratio, CO_2 breath test) may be used if they correlate with intrinsic clearance. Obviously, the interpretation of data obtained from substrate and inhibitor studies is dependent upon the specificity of the chemical probes. Thus, it is essential that the selectivity of chemical probes need to be established unambiguously.

(d) Heterologous cDNA-expression

Recent advances in recombinant DNA techniques have enabled the isolation of genes or cDNAs encoding particular CYP isoforms and their expression in heterologous host cells. Heterologous DNA expression systems have proved to be useful tools for both the characterisation of substrate specificity of individual CYP isoforms and for structure-function relationship analysis based on chimeric proteins. These systems eliminate the necessity for the laborious purification of CYP from animal and human tissues and have the obvious advantage of being able to assure purity of the proteins, particularly members of closely related genes which are difficult to isolate by classical protein purification procedures. Heterologous expression systems also provide a source of constitutive CYP isoforms of low abundance. The expression systems developed so far include bacteria, yeast, insect and mammalian cells. Each system has advantages and disadvantages. Choice

of an expression system depends on the purposes of the research, amount of the expressed protein required and personal experience. Although high levels of CYP can be obtained from bacterial and yeast expression systems with relatively low cost, the catalytic activity of expressed proteins may be limited by insufficient levels of endogenous NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase or cytochrome b_5.[23] For example, CYP can be obtained at high levels from insect cells using the baculovirus expression system but the efficiency of this system is limited by an insufficiency of *de novo* syntbesis of heme in the insect cells. This problem may, however, be circumvented by using fresh cells and growing cells in a hemin supplemented culture medium.[24] Stable or transient expression of CYP in mammalian cells offers the advantage of expression in a higher eukaryotic cell which allows more meaningful investigation of post-transcriptional regulation. However, mammalian cell systems are difficult to scale-up and permit only low or moderate production of CYP. Mammalian promutagen testing systems containing stably expressed CYP isoforms have been developed recently. [25] Integration of a gene or a cDNA of CYP into the cellular DNA of the target cell allows the desired genotoxic end-points to be measured directly. These systems provide advantages over the use of exogenous CYP since a longer exposure time and a lower dose of the test chemical generally simulates normal environmental human exposure levels.

Role of cytochromes P450 in drug response, drug toxicity, chemical carcinogenesis and cancer.

It is now clear that interindividual variation in CYP activities, particularly those subject to genetic polymorphism, will lead to variation in drug response and toxicity in humans. Individuals who

metabolise drugs at a slower rate than normal may suffer from adverse effects due to accumulation of the parent drug and/or production of toxic metabolites by alternative pathways. For example, it was found that of twenty patients who developed irreversible peripheral neuropathy while being treated with perhexiline, ten were poor metabolisers of debrisoquine.[26] Less commonly, defects in drug metabolising enzymes could also be responsible for poor drug response if a pharmacologically active metabolite cannot be formed. This seems to be the case with codeine where the O-demethylated metabolite, morphine, has a much more pronounced analgesic effect than does codeine itself.[27]

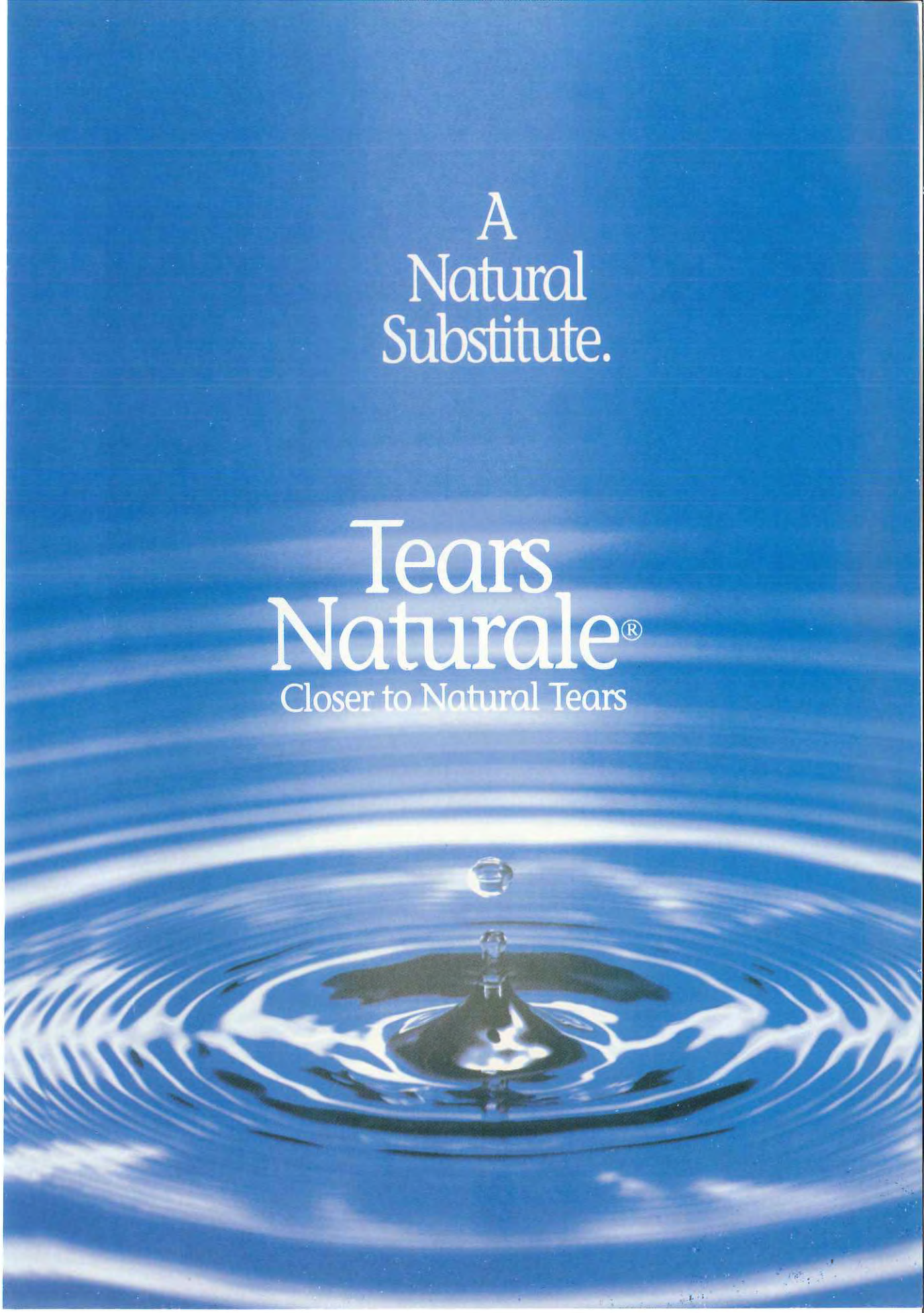
A role of CYP in the development of human cancer is intuitively obvious given almost all carcinogens are not toxic *per se* but elicit their effect after bioactivation by CYP to electrophilic intermediates which can modify cellular macromolecules. However, in contrast to experimental animals, an association of cancer risk with changes in CYP composition has been established less rigorously in humans. Initial evidence for such an association in humans emerged from the work of Kellermann *et al.*[28] In these studies, individuals were classified into a trimodal distribution based on their CYP1A1 inducibility in mitogen-activated lymphocyte cultures. Smokers of the high CYP1A1 inducibility phenotype were more prone to develop lung cancer than low inducibility individuals. Although these results were controversial,[29-31] the association between CYP1A1 inducibility and human lung cancer was subsequently confirmed.[32] The induction of CYP1A1 mRNA in lung by cigarette smoke and the increase in formation of benzo[a]pyrene DNA adducts within pulmonary tissues from cigarette smokers[33] all support the view that the level of CYP1A1 expression in human lung is important in the etiology

of lung cancer. Hence, interindividual differences in the regulation and expression of the *CYP1A1* gene may result in differences in cancer susceptibility.

Several *CYP1A1* RFLPs have been reported. Of these RFLPs, *Msp* I RFLP, a polymorphism in the 3'-flanking region of the *CYP1A1* gene, has generated considerable interested. Genotyping of *CYP1A1* alleles associated with the presence or absence of the *Msp* I site in the 3'-region is carried out by PCR followed by digestion with *Msp* I. Genotype A is a predominant homozygote where the *Msp* I site is absent, genotype C is a homozygous rare allele having a *Msp* I site derived from one base substitution of thymidine with cytosine and genotype B is the heterozygote with both alleles. Kawajiri *et al.*[34] demonstrated an apparent association between genotype C and an increased incidence of lung cancer in a Japanese population. Consistent with these observations, a recent three generation family study of Eastern Mediterraneans revealed that the high CYP1A1 inducibility phenotype cosegregated with the *Msp* I polymorphism in the *CYP1A1* gene.[35] In contrast, studies carried out in Norwegians, Caucasian Americans and Black Americans showed no correlation between the *Msp* I polymorphism in the *CYP1A1* gene and lung cancer.[36] Ethnic differences in allelic frequency of the *Msp* I polymorphism were observed. The susceptible genotype (i.e. genotype C) was about 10 times less frequent in Caucasians than in Japanese.[36, 37] Recent studies carried out in a Japanese population also demonstrated that the *Msp* I polymorphism is strongly associated with a nucleotide mutation which gives rise to an amino acid substitution (viz. replacement of isoleucine by valine) adjacent to the heme-binding site of CYP1A1 and this mutant allele bas also been shown to have a link to lung cancer susceptibility.[38, 39] Further cDNA-expression studies revealed that the valine-substituted CYP1A1 variant

exhibited about two-fold higher activity and mutagenicity towards benzo[a]pyrene compared to that of the isoleucine-substituted CYP1A1.[37] However, additional studies involving larger and additional ethnic populations will be required before any firm conclusions regarding the association of lung cancer and the *Msp* I polymorphism can be drawn. Furthermore, expression of the *CYP1A1* gene is regulated by interactions between the cis-acting elements in the 5'-flanking region and several trans-acting factors, including the ligand binding subunit of the Ah receptor and Arnt protein. Induction of CYP1A1 therefore involves the products of a number of different genes and characterisation of all of these genes is necessary for understanding the relationship between CYP1A1 inducibility and human cancer.

There have been several studies in which attempts were made to demonstrate associations between CYP2D6 phenotype and human cancers. Ayesh *et al.*[40] demonstrated that the extensive debrisoquine metaboliser phenotype could be associated with an increased incidence of bronchiogenic lung carcinomas in smokers. In agreement with this finding, a 6- to 11-fold increased risk of lung cancer in the extensive debrisoquine metaboliser phenotype has been demonstrated in a recent case-control study carried out in Blacks and Caucasians.[41] However, conflicting results have been reported where only slightly or non-statistically significant increased risks in extensive metaboliser phenotype subjects were observed.[42-44] The development of CYP2D6 genotyping assays allows more precise classification of individuals compared to phenotyping, which cannot distinguish precisely the heterozygotes from homozygotes amongst the extensive metaboliser group. No difference in genotype frequencies between lung cancer patients and a control group was reported


A
Natural
Substitute.
Tears
Naturale®
Closer to Natural Tears

- *The aging process is associated with a higher incidence of tear-related problems.*

- *One of the most frequent causes of lacrimal film alteration is the prolonged or improper use of local and systemic medications.*

- *Life and work environmental conditions are often causes of alterations of the lacrimal film.*

Tears Naturale® Mimics Natural Tears[2]

	Human Tears	Tears Naturale®
Ingredients	Mucin, Aqueous, Lipids	Duasorb® System
pH	7.0	7.0
Tonicity	287-312	291
Low Viscosity	Yes	Yes
Mucin	Produced by Conjunctival Goblet Cells	Mucomimetic
Potassium	17 mmol/L	16 mmol/L

Dual Effect
Corrects both aqueous and mucin deficiencies.

Unique Duasorb® System Mimics Natural Mucin
Patented polymeric system mimics the action of natural mucin

Creates a strong, stable, more natural tear film layer to protect the corneal surface

Formulated for Maximum Comfort
■ Low viscosity ■ Isotonic ■ Same pH as natural tears

Long Lasting Effect[3]
Provides long-lasting wetting of corneal surface-90 minutes or longer.

Easy-to-use
Multiple-dose convenience is a plus for patients with busy lifstyles.

1. Rismondo, V; Osgood, T.B.; Leering, P.; Hattenhauer, M.G.; Ubels, J.L.; Edelhauser, H.F.: Electrolyte Composition of Lacrimal Gland Fluid and Tears of Normal and Vitamin A Deficient Rabbits. CLAO Journal Vol. 15 No. 3 p. 222-229, July 1989
2. Alcon Data on File
3. Lemp M.A. et al. The Effects of Tear Substitutes on Tear Film Break-up Time. Invest. Ophthalmol. (1975) 14 255-258.

Alcon

U.S. SUMMIT CORP. (OVERSEAS)
191 SILOM ROAD, 18TH FLOOR SILOM COMPLEX BUILDING BANGKOK 10500 TEL. 2355430-5

[45] but in this study only one mutant allele was screened and matched controls were not included. Recent studies which screened all known *CYP2D6* inactivating mutations demonstrated that the frequency of the poor metaboliser genotype is decreased among lung cancer patients.[46] Although there is some evidence for an association of the debrisoquine polymorphism with lung cancer, the experimental evidence to establish biological plausibility for such an association is limited. A recent report[47] which demonstrated that cDNA-expressed CYP2D6 is capable of activating a procarcinogen found in tobacco smoke, 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), has provided some new support. It is unlikely, however, that CYP2D6 is the major enzyme involved in the metabolism of this compound. An association between bladder cancer and the debrisoquine extensive metaboliser phenotype has also been proposed,[48] but coroborative evidence is again lacking.

REFERENCES

1. Axelrod J. The enzymatic N-demethylation of narcotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther 1956 ;* 117 : 322-330.
2. Conney AH, Gillette JR, Inscoe JK, Trams ER and Posner HS. Induced synthesis of liver microsomal enzymes which metabolize foreign compounds. *Science* 1959 ; 130 : 1478-1479.
3. Lu AYH and West SB. Multiplicity of mammalian microsomal cytochromes P450. *Pharmacol Rev* 1980 ; 31 : 277-295.
4. Guengerich FP, Dannan GA, Wright ST, Martin MV and Kaminsky LS. Purification and characterization of liver microsomal cytochromes P-450: electrophoretic, spectral, catalytic, and immunochemical properties and inducibility of eight isozymes isolated from rats treated with phenobarbital or beta-naphtho-flavone. *Biochemistry* 1982 ; 21 : 6019-6030.

5. Fujii-Kuriyama Y, Mizukami Y, Kawajiri K, Sogawa K and Muramatsu M. Primary structure of a cytochrome P450 : coding nucleotide sequence of phenobarbital-inducible cytochrome P450 cDNA from rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 2793-2797.

6. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, *et al.* P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996 ; 1-42.

7. Nelson DR and Strobel HW. On the membrane topology of vertebrate cytochrome P-450 proteins. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 6038-6050.

8. Nelson DR and Strobel HW. Secondary structure prediction of 52 membrane-bound cytochromes P450 shows a strong structural similarity to P450 cam. *Biochemistry* 1989 ; 28 : 656-660.

9. Sakaguchi M, Mihara K and Sato R. Signal recognition particle is required for co-translation insertion of cytochrome P450 into microsomal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 3361-3364.

10. Sakaguchi M, Mihara K and Sato R. A short amino-terminal signal segment of microsomal cytochrome P450 functions both as an insertion of signal and as a stop-transfer sequence. *EMBO J* 1987 ; 6 : 2425-2431.

11. Szczesna-Skorupa E and Kemper B. Positive charges at NH_2 terminus convert the membrane-anchor signal peptide of cytochrome P-450 to a secretory signal peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 738-742.

12. Peterson JA, Buddupalli SS, Ravichandran KG, *et al.* Cytochrome P450 BM-3 : a structural and functional model for microsomal cytochromes P-450. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1992 ; 3 : 32.

13. Distlerath LM, Reilly PE, Martin MV, Davis GG, Wilkinson GR and Guengerich FP. Purification and characterization of the human liver cytochromes P-450 involved in debrisoquine 4-hydroxylation and phenacetin O-deethylation, two prototypes for genetic polymorphism in

oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 9057-9067.

14. Guengerich FP, Martin MV, Beaune PH, Kremers P, Wolff T and Waxman DJ. Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 5051-5060.
15. Wrighton SA, Thomas PE, Molowa DT, *et al.* Characterization of ethanol-inducible human liver N-nitroso-dimethylamine demethylase. *Biochemistry* 1986 ; 25 : 6731-6735.
16. Wrighton SA, Thomas PE, Ryan DE and Levin W. Purification and characterization of ethanol-inducible human hepatic cytochrome P-450HLj. *Arch Biochem Biophys* 1987 ; 258 : 292-297.
17. Yun CH, Shimada T and Guengerich FP. Purification and characterization of human liver microsomal cytochrome P-450 2A6. *Mol Pharmacol* 1991 ; 40 : 679-685.
18. Wrighton SA, Stevens JC, Becker GW and VandenBranden M. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19 : correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Arch Biochem Biophys* 1993 ; 306 : 2400-245.
19. Gelboin HV and Friedman FK. Monoclonal antibodies for studies on xenobiotic and endobiotic metabolism. Cytochromes P-450 as paradigm. *Biochem Pharmacol* 1985 ; 34 : 2225-2234.
20. Goldfarb I, Korzekwa K, Krausz KW, Gonzalez FJ and Gelboin HV. Cross-reactivity of thirteen monoclonal antibodies with ten vaccinia cDNA expressed rat, mouse and human cytochrome P450s. *Biochem Pharmacol* 1993 ; 46 : 787-790.
21. Edwards RJ, Murray BP, Marruy S, Singleton AM, Davies DS and Boobis AR. An inhibitory monoclonal anti-protein antibody and an anti-peptide antibody share an epitope on rat cytochrome P450 enzymes CYP1A1

and CYP1A2. *Biochem Biophys Acta* 1993 ; 1161 : 38-46.

22. Guengerich FP, Muller-Enoch D and Blair IA. Oxidation of quinidine by human liver cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* 1986 ; 30 : 287-295.
23. Porter TD and Larson JR. Expression of mammalian P450s *in Eschericia coli*. In : Waterman MR and Johnson EF, eds. *Methods in enzymology*. San Diego, California : Academic Press, 1991 ; 206 : 108-117.
24. Gonzalez FJ, Kimura S, Tamura S and Gelboin HV. Expression of mammalian cytochrome P450 using baculovirus. In : Waterman MR and Johnson EF, eds. *Methods in Enzymology*. San Diego, California, 1991 ; 206 : 90-100.
25. Crespi CL, Steimel DT, Aoyama T, Gelboin HV and Gonzalez FJ. Stable expression of human cytochrome P450IA2 cDNA in a human lymphoblastoid cell line: role of the enzyme in the metabolic activation of aflatoxin B1. *Mol Carcinog* 1990b ; 3 : 5-8.
26. Shah RR, Oates N, Idle JR, Smith RL and Lockart JD. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexiline neuropathy. *Br Med J* 1982 ; 284 : 295-299.
27. Chen ZR, Somogi AA, Reynolds G and Bochner F. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and 7 extensive metabolisers. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 381-390.
28. Kellermann G, Luyten-Kellermann M and Shak CR. Genetic variation of aryl-hydrocarbon hydroxylase in human lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1973 ; 25 : 327-331.
29. Paigen B, Gurtoo HL, Minowada J, Houten L, Vincent R, Paigen K, Parker NB, Ward E and Hayney NT. Questionable relation of aryl hydrocarbon hydroxylase to lung cancer risk. *New Engl J Med* 1977 ; 297 : 346-350.
30. Paigen B, Ward E, Steenland K, Havens M and Satori P. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility is not altered in bladder cancer patients or their progeny. *Int J Cancer* 1979 ; 23 : 312-315.

31. Prasad R, Prasad N, Harrell JE, Thorn J, Liem JH, Hudgins PT and Tsuang J. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and lymphoblast formation in lung cancer patients. *Int J Cancer* 1979 ; 23 : 316-320.

32. Kouri RE, McKinney CE, Slomiany DJ, Snodgrass DR, Wray NP and McLemore TL. Positive correlation between high aryl hydrocarbon hydroxylase activity and primary lung cancer as analyzed in cryopreserved lymphocytes. *Cancer Res* 1982 ; 42 : 5030-5037.

33. McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, McMahon NA, Jin Yu S, Hubbard WC, Czerwinski M, Wood TG, Storeng R, Lubet RA, Eggleston JC, Boyd MR and Hines RN. Expression of *CYP1A1* gene in patients with lung cancer : evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation in primary pulmonary carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 1333-1339.

34. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Yoshii A, Shinoda N and Watanabe J. Identification of genetically high risk individuals to lung cancer by DNA polymorphisms of the cyochrome *P4501A1* gene. *FEBS Lett* 1990 ; 263 : 131-133.

35. Petersen DD, McKinney CE, Ikeya K, Smith HH, Bale AE, McBride OW and Nebert DW. Human CYP1A1 gene: cose-gregation of the enzyme inducibility phenotype and an RFLP. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 720-725.

36. Tefre T, Ryberg D, Haugen A, Nebert DW, Skaug V, Brogger A and Borresen A. Human CYP1A1 (cytochrome P(1)450) gene: lack of association between the *Msp* I restriction fragment length polymorphism and incidence of lung cancer in a Norwegian population. *Pharmacogenetics* 1991 ; 1 : 20-25.

37. Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J and Hayashi SI. The *CYP1A1* gene and cancer susceptibility. *Crv Rev Oncol /Hematol* 1993 ; 14 : 77-87.

38. Hayashi SI, Watanabe J, Nakachi K and Kawajiri K. Genetic linkage of lung cancer-associated *Msp* I polymorphism with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome *P4501A1* gene. *J Biochem Tokyo* 1991a ; 110 : 407-411.

39. Hayashi SI, Watanabe J and Kawajiri K. High susceptibility to lung cancer analyzed in terms of combined genotypes of P450IA1 and Mu-class glutathione *S*- transferase genes. *Jpn J Cancer Res* 1992 ; 83 : 866-870.

40. Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ and Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature* 1984 ; 312 : 169-170.

41. Caporaso NE, Tucker MA, Hoover RN, Hayes RB, Pickle LW, Issaq HJ, Muschik GM, Green-Gallo L, Buivys D, Aisner S, Resau JH, Trump BF, Tollerud D, Weston A and Harris CC. Lung cancer and the debrisoquine metabolic phenotype. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 1264-1271.

42. Speirs CJ, Murray S, Davies DS, Biolambadeje AF and Boobis AR. Debrisoquine oxidation phenotype and susceptibility to lung cacer. *Br J Clin Pharmacol* 1990 ; 29 : 101-109.

43. Duche JC, Joanne C, Barre J, de Cremoux H, Dalphin JC, Depierre A, Bochard P, Tillement JP and Bechtel P. Lack of relationship between the polymorphism of debrisoquine oxidation and lung cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 533-536.

44. Benitez J, Ladero JM, Jara C, Carillo JA, Cobaleda J, Llerena A, Vargas E and Munoz JJ. Polymorphic oxidation of debrisoquine in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 158-161.

45. Smith CAD, Moss JE, Gouh AC, Spurr NK and Wolf CR. Molecular genetic analysis of the cytochrome P450 debrisoquine hydroxylase locus and association with cancer susceptibility. *Environ Health Perspect* 1992 ; 98 : 107-12.

46. Hirvonen A, Husgafvel Pursiainen K, Anttila S, Karjalainen A, Pelkonen O and Vainio H. PCR-based CYP2D6

genotyping for Finnish lung cancer patients. *Pharmaco-genetics* 1993 ; 3 : 19-27.

47. Crespi CL, Penman BW, Gelboin HV and Gonzalez FJ. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the polymorphic human cytochrome P4502D6. *Carcino-genesis* 1991a ; 12 : 1197-1201.
48. Kaisary A, Smith P, Jaczq E, McAllister C, Wilkinson GR, Ray WA and Branch RA. Genetic predisposition to bladder cancer: ability to hydroxylate debrisoquine and mephenytoin as risk faetors. *Cancer Res* 1987 ; 47 : 5488-5493.

CIFLOXIN

CIPROFLOXACIN

ตารางแสดงฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ของยาในกลุ่ม FLUOROQUINOLONE

Microorganism	Ciprofloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin	Pefloxacin
Escherichia coli	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Citrobacter spp.	+ + + +	+ + +	0	+
Enterobacter spp.	+ + + +	+ + +	+ + +	+ +
Klebsiella spp.	+ + +	+ + +	+ +	+
Serratia spp.	+ + +	+ + +	+ +	+ +
Proteus mirabilis	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Proteus vulgaris	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Morganella morganii	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Providencia rettgeri	+ + +	0	+	0
Acinetobacter spp.	+ + +	0	+ +	0
Pseudomonas aeruginosa	+ +	+	0	+
Staphylococcus aureus	+ + +	+	+ + +	+ + +
Streptococcus faecalis	+	0	0	0
Haemophilus influenzae	+ + + +	+ + + +	+	+ + + +
Neisseria gonorrhoeae	+ + + +	+ + +	+ + + +	+ + + +

0 = minimum inhibitory concentration (MIC) *มากกว่า 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ = MIC 1.1-2.0 *ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ + = MIC 0.6-1.0 *ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ + + = MIC 0.1-0.5 *ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ + + + = MIC *น้อยกว่า 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

COMPOSITION

TABLET : CIPROFLOXACIN HCl H_2O EQ. TO CIPROFLOXACIN 250 MG.

IV INFUSION : CIPROFLOXACIN LACTATE EQ. TO CIPROFLOXACIN 200 MG/100 ML
100 MG/50 ML

USES AND ADMINISTRATION

CIFLOXIN® HAS BEEN SUGGESTED FOR USE IN THE TREATMENT OF A WIDE RANGE OF INFECTIONS CAUSED BY SUSCEPTIBLE ORGANISMS INCLUDING PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND INFECTION OF THE URINARY, RESPIRATORY AND GASTROINTESTINAL TRACTS, GONORRHOEA AND SEPTICAEMIA. CIFLOXIN® MAY ALSO BE ADMINISTERED BY INTRAVENOUS INFUSION FOR THE TREATMENT OF SEVERE INFECTIONS

ORAL DOSE 250 - 750 MG. BID

IV INFUSION 100 - 200 MG BID

FOR THE TREATMENT OF GONORRHEA : A SINGLE ORAL DOSE 250 MG.
OR 100 MG IV INFUSION

คำเตือน 1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้

2. ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายต่อตับ, ไตได้

ผู้ผลิต บริษัท สยามเภสัช จำกัด TEL. 2761020, 2761540-2.

ผู้แทนจำหน่าย บริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด TEL. 2761020, 2761540-2

REFERENCE 1. DRUGS VOL 35 ; 1988 D. 375-379

2. MARTINDALE THE EXTRAPHARMACOPOEIA 29TH ED, 1989, 196

3. FLUOROQUINQLONE, ยาใหม่ในประเทศไทยเล่ม 3 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 55-68

CIFLOXIN

CIPROFLOXACIN

HIGH POTENCY FLUOROQUINOLONE ANTIBACTERIAL

- INHIBIT BACTERIAL DNA GYRASE
- BROAD SPECTRUM AGAINST ALL BACTERIAL PATHOGENS
- WIDE SPREAD DISTRIBUTION TO MOST TISSUES AND BODY FLUID
- EFFECTIVE AFTER ORAL OR INTRAVENOUS ADMINISTRATION
- USE IN WIDE RANGE OF CLINICAL INFECTIONS
- NO CROSS RESISTANCE TO OTHER ANTIBIOTICS.

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

/ /

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า_____

ที่อยู่_____

_____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่_____ฉบับที่_____เป็นต้นไป รวม_____ปี_____ฉบับ

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาณัติ ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"

สั่งจ่าย ณ ป.ณ. ปทุมวัน หรือ_____

เป็นจำนวนเงิน_____บาท มาเป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____

( )

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

1.	สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาฯ	ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
2.	สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา	อัตราบอกรับปีละ 60 บาท
3.	นิสิต/นักศึกษา	อัตราบอกรับปีละ 30 บาท
4.	ต่างประเทศ (รวมค่าส่ง)	อัตราบอกรับปีละ US $ 20.00 หรือ US $ 35.00 / 2 ปี

การใช้ยารักษาสตรีวัยหมดประจำเดือน*

(Drugs use in menopause)

สุมนา ชมพูทวีป** และ นิกร ดุสิตสิน***

**ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
***อดีตผู้อำนวยการการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สตรีวัยหมดประจำเดือนจำนวนไม่น้อยที่มีอาการผิดปกติหรือประสบปัญหาทั้งทางสุขภาพและอารมณ์ โดยตนเองไม่ทราบสาเหตุหรือไม่ได้รับการแก้ไขหรือคำปรึกษาที่เหมาะสม อาการผิดปกตินี้เกิดจากการทำงานของรังไข่ซึ่งเคยตกไข่เดือนละ 1 ใบมาตลอด แต่เมื่ออายุประมาณ 42-45 ปี จะเริ่มทำงานน้อยลง รังไข่ซึ่งมีหน้าที่สร้างฮอร์โมนเพศหญิง 2 ชนิดคือ เอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ทำงานน้อยลง ทำให้สตรีวัยนี้มีปริมาณของฮอร์โมนเพศในร่างกายลดลงด้วย การเปลี่ยนแปลงนี้จะดำเนินต่อไปจนประมาณอายุ 49-50 ปี สตรีส่วนมากจะหมดประจำเดือน และการสร้างฮอร์โมนของรังไข่จะสิ้นสุดลงด้วย

ธรรมชาติเองก็พยายามจะช่วยเสริมภาวะการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนของผู้หญิงโดยการนำฮอร์โมนเพศชาย (androstenedione) บางส่วนซึ่งผลิตโดยต่อมหมวกไตมาเปลี่ยนเป็นฮอร์โมนเพศหญิงในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ดังนั้นในสตรีบางคนโดยเฉพาะคนที่มีไขมันมากหน่อยแม้ประจำเดือนจะหยุดไปหลายปีแล้ว แต่ก็ยังตรวจพบว่ามีฮอร์โมนเพศหญิงอยู่ในระดับที่เพียงพอ

---

* จากการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 18 วันที่ 3 พฤษภาคม 2539

ไม่ทำให้เกิดอาการอันเนื่องมาจากการขาดประจำเดือน สตรีบางคนก็ได้รับสารจากพืชเรียก phytoestrogen ซึ่งเป็นสาร flavone, isoflavone และอนุพันธ์ของ coumestan มีฤทธิ์เหมือนกับฮอร์โมนเอสโตรเจนของผู้หญิง สารนั้นพบมากในถั่วเหลือง ข้าวสาลี พวกแยม หัวกลอย มันเทศ เป็นต้น สตรีบางกลุ่มโดยเฉพาะสตรี ชาวญี่ ปุ่ นมั กจะรับประทานอาหารพวกถั่วเหลือง เต้าหู้ ค่อนข้างมาก ทำให้อาการร้อนวูบวาบตามตัวจากการขาดฮอร์โมนพบได้น้อย

วิถีชีวิตของแต่ละคนอาจมีผลต่ออาการต่างๆ ในระยะเริ่มแรกนี้ สตรีที่อยู่ในสังคมเกษตรพื้นบ้านมักจะยอมรับการเปลี่ยนแปลงในระยะนี้ว่าเป็นวัย "เลือดจะไปลมจะมา" ซึ่งหมายความว่าอาการเหล่านี้เป็นของธรรมดา เมื่อเกิดแล้วก็จะหายเองได้โดยไม่ต้องรักษา การทำงานหนักในไร่นา การเข้าวัดปฏิบัติธรรมและชีวิตที่ไม่เครียดมักจะทำให้อาการผ่านไปได้ โดยผู้หญิงไม่ได้สังเกตหรือไม่รู้สึกเดือดร้อนเลย แต่สตรีสมัยใหม่ซึ่งมีภารกิจรับผิดชอบมาก ความเครียดจากอาชีพ ตลอดจนวิถีชีวิตแบบชาวเมืองสมัยใหม่อาจจะมีผลต่ออาการต่างๆ ของการขาดฮอร์โมนเพศหญิงเหล่านี้ได้มาก

ถ้าการขาดฮอร์โมนนั้นค่อยเป็นค่อยไป ร่างกายก็จะปรับตัวได้ ทำให้การเปลี่ยนแปลงนั้นเป็นไปอย่างไม่รุนแรง อาจจะไม่รู้สึกในบางคน แต่ถ้าการขาดฮอร์โมนนั้นเป็นไปอย่างกระทันหันในผู้หญิงที่มีอายุน้อย เช่นในรายที่มีความจำเป็นต้องผ่าตัดรังไข่ออกหมดทั้งสองข้างเมื่ออายุก่อน 40 ปี โดยไม่ได้รับฮอร์โมนทดแทน จะพบอาการทางอารมณ์และทางระบบเส้นเลือดได้มาก รวมทั้งผลต่อผิวหนัง ใบหน้า และเต้านมก็จะมีการเปลี่ยนแปลงรวดเร็ว

อาการในระยะแรกของการพร่องฮอร์โมนเพศหญิง

ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบตามตัว เหงื่อออกมากตอนกลางคืน นอนไม่หลับ เวียนศีรษะ ใจสั่น เหนื่อยง่าย หงุดหงิด อาการเปลี่ยนแปลงเร็ว เครียด มักระงับอารมณ์ไม่ได้ ซึมเศร้า ปวดหัว ขี้หลงขี้ลืม ขาดความมั่นใจในตนเอง ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อปวดกระดูก ผิวหนังแห้ง ผิวหนังบางลง เป็นแผลง่าย ผมแห้ง เล็บเปราะ ตาแห้ง อาการเหมือนมีมดไต่หรือมดกัดตามผิวหนัง เป็นต้น ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ

อาการในระยะกลางของการพร่องฮอร์โมน

ภายหลังประจำเดือนครั้งสุดท้ายเมื่ออายุประมาณ 50 ปีแล้ว ปัญหาที่มักจะตามมา

ก็คือ ปัญหาการถ่ายปัสสาวะและปัญหาทางเพศสัมพันธ์ การขาดเอสโตรเจนจะทำให้เยื่อบุกระเพาะปัสสาวะโดยเฉพาะที่สามเหลี่ยมซึ่งอยู่ระหว่างรูเปิดของหลอดไตทั้งสองข้างและของหลอดปัสสาวะ (Trigone) บางลงและมีการอักเสบได้ง่าย อยากปัสสาวะบ่อย กระเพาะปัสสาวะจะมีความสามารถในการขยายตัวได้น้อยลง กล้ามเนื้อหูรูดของหลอดปัสสาวะก็เสื่อมลง ทำให้การกลั้นปัสสาวะทำได้ไม่ดี เวลามีความรู้สึกอยากปัสสาวะจะต้องรีบเข้าห้องน้ำ มิฉะนั้นจะปัสสาวะราดออกมาได้ เวลาไอจามแรง ๆ หรือหัวเราะก็อาจมีปัสสาวะเล็ดออกมาเปื้อนผ้านุ่ง ซึ่งในการสำรวจสตรีที่จบการศึกษาระดับมหาวิทยาลัยอายุ 45-60 ปี จำนวน 500 คน เศษ ในกรุงเทพมหานคร เชียงใหม่และขอนแก่น พบว่ามีประมาณร้อยละ 11 ที่มีอาการทางปัสสาวะดังกล่าวอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างในระดับที่ก่อให้เกิดความรำคาญอย่างมาก

ในด้านช่องคลอด เยื่อบุช่องคลอดนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณของเอสโตรเจนในร่างกายเป็นสัดส่วนโดยตรง ช่องคลอดที่ปกติจะมีผนังย่นเป็นหลืบโดยทั่วไป ซึ่งสามารถยืดออกและขยายพื้นที่ของช่องคลอดให้กว้างออกไปได้ สิ่งหล่อลื่นในช่องคลอดนั้นอาจได้มาจากผนังช่องคลอด เมือกปากมดลูก และต่อมบาร์โทลินซึ่งอยู่ที่ปากช่องคลอด เซลล์เยื่อบุช่องคลอด ถ้ามีระดับเอสโตรเจนสูงจะมีน้ำตาลไกลโคเจนมาก ซึ่งเมื่อถูกแลคโตบาซิลัส (lactobacilli) อันเป็นเชื้อจุลินทรีย์ในช่องคลอดปกติเปลี่ยนเป็นกรดแล็กติก ทำให้สภาวะในช่องคลอดมีความเป็นกรดป้องกันการอักเสบติดเชื้อจากจุลินทรีย์ที่เป็นพิษภัยต่อร่างกายได้ ในวัยหมดประจำเดือนเมื่อขาดเอสโตรเจน เยื่อบุช่องคลอดจะบางลง ส่วนที่เคยเป็นหลืบหรือรอยย่นของผนังช่องคลอดจะหายไป ทำให้ช่องคลอดขยายตัวไม่ได้ดี สิ่งหล่อลื่นต่าง ๆ ของช่องคลอดจะหมดไป ทำให้สตรีบางคนจะรู้สึกว่าช่องคลอดแห้ง การมีเพศสัมพันธ์มักจะมีความเจ็บปวด ความรู้สึกหรือความต้องการทางเพศของสตรีอาจลดลงได้มาก ได้มีรายงานการศึกษาสตรีไทยที่หมดระดูในกรุงเทพมหานครจำนวน 1,192 ราย พบว่าเพียงร้อยละ 39 เท่านั้นที่ยังมีเพศสัมพันธ์ปกติอยู่ และร้อยละ 6 ที่มีความเจ็บปวดเมื่อมีการร่วมเพศ

ปัญหาเรื่องกระเพาะปัสสาวะและช่องคลอดจะมีอัตราสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น นับเป็นปัญหาเงียบที่บั่นทอนคุณภาพชีวิตของสตรีและครอบครัวจำนวนไม่น้อยทีเดียว

การดูแลที่ถูกต้อง โดยการให้ฮอร์โมนแม้เพียงการให้เฉพาะที่และการ

สอนให้บริหารกล้ามเนื้อบริเวณรอบ ๆ หลอดปัสสาวะและช่องคลอดจะช่วยลดปัญหาลงได้อย่างมีประสิทธิภาพ การรักษาทางศัลยกรรมมักไม่ได้ผลในกรณีที่ปัญหานั้นเกิดจากการขาดฮอร์โมน

อาการระยะยาวของการพร่องฮอร์โมน

การขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนจะมีผลระยะยาวต่อระบบหัวใจและเส้นเลือดและต่อโครงกระดูกด้วย

ในขณะที่ยังมีประจำเดือนมาปกติ อัตราของการเป็นโรคหัวใจหรือสมองที่เกิดจากเส้นเลือดที่นำโลหิตไปเลี้ยงหัวใจหรือสมองตีบตันนั้นเกือบจะไม่พบเลยในสตรี ส่วนใหญ่จะพบในผู้ชายที่มีอายุรุ่นราวคราวเดียวกัน แต่เมื่อหมดประจำเดือนแล้ว ปัญหาเรื่องเส้นเลือดตีบตันของหัวใจหรือสมองจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและเมื่ออายุประมาณ 70 ปี การเป็นโรคหัวใจวายจากเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจตีบตันในหญิงและชายจะมีอัตราเท่ากัน และในประเทศทางตะวันตกพบว่าการให้ฮอร์โมนทดแทนในสตรีวัยหมดประจำเดือนอย่างถูกต้องจะช่วยลดอัตราตายจากหัวใจวายในสตรีในวัยสูงอายุจนถึงประมาณ 70 ปี โดยลงได้มากกว่าครึ่งหนึ่ง มีหลักฐานว่าเอสโตรเจนช่วยลดหรือชลอ การเกิดโรค Alzheimer disease โดยเอสโตร-เจนจะมีผลต่อผนังหลอดโลหิตโดยตรงทำให้มีความยืดหยุ่นไม่แข็งตัวและมีผลทำให้ไขมันในเลือดมีคุณสมบัติที่ไม่เกาะตัวตามผนังของเส้นเลือดทำให้เส้นเลือดอุดตัน (มี high density lipoprotein สูง) และเอสโตร-เจนยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) เหมือนกับวิตามินซี, วิตามินอี ซึ่งเป็น antioxidant vitamins ด้วย นอกจากนั้นยังมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ อีกหลายอย่างผสมผสานมีส่วนร่วมในการทำให้เกิดการตีบตันของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ได้แก่ ความเครียด การสูบบุหรี่ อ้วนมาก ออกกำลังกายน้อย โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง

ในร่างกายของเราเซลล์ของกระดูกจะมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา แคลเซียมเป็นส่วนประกอบสำคัญที่ทำให้กระดูกแข็งแกร่งนั้นจะมีการนำเข้าและออกอยู่ตลอดเวลา แคลเซียมทั้งในหญิงและชายจะเกาะกระดูกมากที่สุดเมื่ออายุได้ประมาณ 35-40 ปี หลังจากนั้นอัตราของการถอนออกจะมีมากกว่าการนำเข้า โดยเฉพาะในผู้หญิงการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนในวัยหมดประจำเดือนจะทำให้มีการเสียแคลเซียมจากกระดูกในอัตราที่เร็วกว่าผู้ชาย อาจทำให้มีกระดูกโปร่งบาง (ostcoporosis) และทำให้อัตราของการหักของกระดูกในสตรีสูงกว่า

ในผู้ชายในวัยสูงอายุ การให้ฮอร์โมนทดแทนในวัยหมดประจำเดือน และการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจนำไปสู่การเกิดกระดูกโปร่งบางจะช่วยลดอัตรากระดูกหักกระดูกสันหลังยุบในสตรีวัยสูงอายุลงได้อย่างมาก

แคลเซียมจากอาหารเป็นแคลเซียมจากธรรมชาติที่ร่างกายสามารถนำไปใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อาหารที่มีปริมาณแคลเซียมสูง ได้แก่ นมสด นมพร่องเนย นมเปรี้ยว โยเกิต ผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง เช่น นมถั่วเหลือง น้ำเต้าหู้ เต้าหู้ ผักเขียวทุกชนิด ปลาต่าง ๆ ที่ปรุงรับประทานทั้งกระดูกได้

แคลเซียมที่ได้จากการกินนั้นจะต้องผ่านกระบวนการทางชีวเคมีหลายกระบวนการก่อนที่จะเข้าไปสะสมในกระดูกได้ เช่น การดูดซึมจากลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดต้องอาศัยวิตามินดี (ซึ่งสังเคราะห์ได้ที่ผิวหนังโดยอาศัยแสงแดด) แคลซิโทนินจากต่อมธัยรอยด์นอกจากจะช่วยรักษาสมดุลของแคลเซียมในกระแสเลือดโดยการควบคุมการดูดซึมจากลำไส้และการขับถ่ายออกทางไต (calcium homeostasis) แล้วยังช่วยยับยั้งการสลายออกของแคลเซียมจากกระดูกด้วย เอสโตรเจนและการออกกำลังกายแบบมีน้ำหนักกดลงบนกระดูก (weight-bearing exercise เช่น การเดิน วิ่ง กระโดดเชือก การเต้นแอโรบิค เป็นต้น) ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่จะช่วยลดอัตราการกร่อนหรือสลายออกของแคลเซียมจากกระดูกเช่นกัน

ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจทำให้เกิดการสลายตัวของแคลเซียมจากกระดูกในอัตราที่สูงกว่าปกติ อาจนำไปสู่การเกิดกระดูกโปร่งบางได้เร็วขึ้น การกินแคลเซียมหรือใช้ฮอร์โมนทดแทนแต่ประการเดียวอาจไม่ให้ประโยชน์คุ้มค่าในการเสริมสร้างความแข็งแรงของกระดูก ถ้าไม่ได้ออกกำลังกายหรือถูกแดดบ้าง รวมทั้งการลดและเลิกปัจจัยต่าง ๆ ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมีกระดูกโปร่งบาง

สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่อาจนำไปสู่การเกิดกระดูกโปร่งบาง ได้แก่ รังไข่ทำงานน้อยลง ให้ฮอร์โมนเพศหญิงลดลง เช่น วัยหมดประจำเดือน สตรีที่ตัดรังไข่ออกหมดก่อนวัยหมดประจำเดือน อาหารที่มีรสเค็ม เนื้อสัตว์ มีแคลเซียมน้อย วิถีชีวิตเช่น ดื่มสุรา กาแฟมาก สูบบุหรี่ ออกกำลังกายน้อย ขาดแสงแดด โรคบางชนิด เช่น เบาหวาน ต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ ต่อมพาราธัยรอยด์ผลิตฮอร์โมนมาก หรือการใช้ยาบางประเภทนานๆ เช่นยาลดกรดในกระเพาะอาหารที่มีอะลูมิเนียม ยารักษาต่อมธัยรอยด์ ยารักษาโรคมะเร็ง ยาลดความเครียด เป็นต้น

การใช้ฮอร์โมน

สตรีวัยหมดประจำเดือนที่ประสบปัญหาทางด้านสุขภาพกายและอารมณ์ เนื่องจากภาวะพร่องฮอร์โมนเอสโตรเจน จะทราบได้จากการสังเกตจากอาการต่าง ๆ ของการขาดฮอร์โมน อาจตรวจจากผนังช่องคลอดหรือตรวจระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนในกระแสโลหิต ถ้าพบว่ามีการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน การให้ฮอร์โมนทดแทน (hormonal replacement therapy = HRT) ในขนาดที่เหมาะสมก็จะช่วยบรรเทาอาการและช่วยชะลอความเสื่อมของระบบต่าง ๆ ของร่างกายได้ การแนะนำการบริโภคที่ถูกต้อง และการออกกำลังกายตลอดจนการปรับวิถีชีวิต (lifestyle) เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ นั้นควรทำควบคู่กันไปจึงจะได้ผลดี

ฮอร์โมนที่ใช้ในการเป็นฮอร์โมนทดแทน (HRT) มีดังนี้

1. เอสโตรเจน (oestrogens)

เอสโตรเจนที่ใช้ยังมีแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ดังนี้

1.1 เอสโตรเจนจากธรรมชาติ (Natural estrogens) เช่น

1.1.1 estrone เช่น conjugated equine estrogens (CEE) สกัดได้จากปัสสาวะของม้าที่ตั้งท้อง ซึ่งเป็นส่วนผสมของ estrogenic substance ใน form ของ estrone sulfate เกิดการเปลี่ยนแปลงในตับแล้วจึงเข้าสู่กระแสโลหิต

1.1.2 estradiol เช่น estradiol valerate เมื่อรับประทานจะได้ active metabolite ซึ่งดูดซึมเข้ากระแสโลหิตโดยตรง

1.1.3 estriol เช่น estriol succinate มีฤทธิ์ค่อนข้างต่ำกว่า estrone และ estradiol ส่วนใหญ่จะใช้รักษาเฉพาะที่ทางช่องคลอด

1.2 เอสโตรเจนสังเคราะห์ (synthetic estrogens) ได้แก่

ethinylestradiol (EE) ส่วนมากใช้เป็นยาเม็ดคุมกำเนิดร่วมกับโปรเจสติน ปัจจุบันไม่นิยมใช้เป็นฮอร์โมนทดแทนในสตรีหมดประจำเดือนเนื่องจากมีผลข้างเคียง เช่นเกิดความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis)

สำหรับเอสโตรเจนนั้น ขณะนี้ในท้องตลาดบ้านเรามีทั้งชนิดเม็ดสำหรับรับประทาน ชนิดครีม (gel) ใช้ทาผิวหนัง และชนิดแปะ (เหมือนแผ่นกอเอี๊ยะ) ซึ่งแปะผิวหนังได้ครั้งละ 3-4 วัน เอสโตรเจนชนิดที่ให้ทางผิวหนัง (transdermal) นี้ สามารถลดผลของตับต่อการกำจัดยาเมื่อเข้ากระแส

โลหิตได้ (avoid first-pass hepatic effect) นอกจากนั้นยังมีชนิดแบบครีมทาในช่องคลอด ในต่างประเทศมีรูปแบบยาฝัง (implants) แบบห่วงวงแหวน (silastic ring) ใช้ในช่องคลอด สเปรย์ในจมูก (estradiol spray) และอมใต้ลิ้น (estradiol tablets) เป็นต้น

2. โปรเจสเตอโรน (progesterone)

แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ

2.1 โปรเจสเตอโรนจากธรรมชาติ (natural progesterone) ได้แก่ micronized progesterone จากรายงานพบว่าไม่มีผลทาง androgenic effects และไม่มีผลต่อเมตาบอลิสมของไขมัน

2.2 โปรเจสเตอโรนสังเคราะห์ (progestogens หรือ progestin) ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ประเภท

2.2.1 progesterone derivatives (C-21 steroids)

ได้แก่ medroxy-progesterone acetate (MPA), dydroges-terone, medrogeston นิยมใช้มากในการร่วมกับเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนทดแทน (HRT) ในปัจจุบัน พบว่ามีผลทาง androgenic และ anabolic น้อย

2.2.2 nortestosterone derivatives (C-19 steroids)

ได้แก่ levonor-gestrel, norgestrel, norethindrone ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ทาง androgenic ค่อนข้างสูง ทำให้มีผลข้างเคียงต่างๆ มาก และมีผลต่อ เมตาบอลิสมของไขมันมากกว่ากลุ่ม C-21 steroids แต่ระยะหลังนี้พบว่าโปรเจสตินรุ่นใหม่ ๆ ในกลุ่ม C-19 steroids นี้เช่น desogestrel และ gestodene ซึ่งใช้ส่วนใหญ่เป็นยาเม็ดคุมกำเนิด ได้นำมาใช้ในการเป็นฮอร์โมนทดแทนรวมกับเอสโตรเจนในสตรีวัยหมดประจำเดือนในบางประเทศแล้ว

ส่วนใหญ่ขณะนี้โปรเจสตินในบ้านเรา มีในรูปแบบรับประทาน สำหรับในต่างประเทศมีแบบแผ่นแปะ (เหมือนแผ่นกอเอี๊ยะ) เริ่มใช้แล้ว แต่สำหรับในรูปแหวนวงกลม (vaginal ring) นั้น ขณะนี้ยังอยู่ในการศึกษาวิจัยอยู่

3. แอนโดรเจน (Androgen)

เป็นฮอร์โมนเพศชาย มีรายงานการใช้ ester ของ testosterone ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศชายธรรมชาติฉีดเพื่อรักษา กระตุ้นอารมณ์ทางเพศและภาวะสร้างกระดูก และมีรูปแบบรับประทานแต่เป็นยาสังเคราะห์

คือ methyltestosterone โดยใช้ร่วมกับเอสโตรเจน

4. ยาอื่น ๆ ที่ใช้

4.1 Tamoxifen

เป็นสารที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ แต่มีฤทธิ์ทั้งเป็นเอสโตรเจน (estrogenic effects) และฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (anti-estrogenic effects)

ในแง่ที่มีฤทธิ์เป็นเอสโตรเจนจะมีผลดีต่อเมตาบอลิสมของไขมันและต่อกระดูกของสตรีวัยหมดประจำเดือน แต่ในฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนใช้ประโยชน์ในการรักษามะเร็งของเต้านม

4.2 Tibolone

เป็นฮอร์โมนสังเคราะห์กลุ่ม C-19 steroid ซึ่งพบว่ายานี้มีคุณสมบัติคล้ายเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจน และฮอร์โมนเพศชายรวมกัน ใช้ในสตรีที่ประจำเดือนหมดแล้วจะลดปัญหาเรื่องการกลับมีประจำเดือนอีกในขณะใช้ยา

4.3 Calcitonin

เป็นสารที่ได้มาจาก calcitonin ของปลาซาลมอน ซึ่งใช้พ่นทางจมูกหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สารนี้จะช่วยลดการสูญเสียของเนื้อกระดูก ลดความเจ็บปวดของกระดูกได้ดี แต่ต้องใช้ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป ราคายาสูงมาก

วิธีการให้ฮอร์โมนทดแทน (HRT)

วิธีการให้ฮอร์โมนทดแทนมีแตกต่างกันหลายวิธีด้วยกัน แพทย์บางคนนิยมให้เอสโตรเจนอย่างเดียว โดยเฉพาะในกรณีที่ตัดมดลูกออกแล้ว บางคนให้เอสโตรเจนโดยไม่หยุดเลย บางคนจะแนะนำให้มีระยะพักเดือนละ 5-10 วัน เพื่อลดกรณีที่อาจมีเอสโตรเจนสะสมในร่างกาย แพทย์บางคนไม่ค่อยให้โปรเจสตินเฉพาะโปรเจสตินชนิดสังเคราะห์ ซึ่งอาจมีผลในทางลบต่อไขมันในเลือดและต่อเส้นเลือดโดยตรง อาจต้องระมัดระวังในผู้มีความดันโลหิตสูง

ในผู้ใช้ยาที่ไม่ได้ตัดมดลูก การให้โปรเจสตินควบทุกเดือนหรือทุก 3-6 เดือน เชื่อว่าจะช่วยลดอัตราของการมีเลือดออกโพรงมดลูกหรือลดความเสี่ยงจากการเป็นมะเร็งของตัวมดลูกได้มาก

แพทย์จะเป็นผู้พิจารณาแนะนำ วิธีการใช้ฮอร์โมนของแต่ละบุคคลไม่จำเป็นต้องเหมือนกันทุกราย อนึ่งในการให้ฮอร์โมนนั้นเป็นการชะลอความเสื่อมเท่านั้น ไม่ใช่การทำให้เป็นสาวสองพันปีอย่างที่บางคนเข้าใจ

การให้ฮอร์โมนทดแทน มีวิธีให้แตกต่างกันหลายวิธีดังนี้

1. ให้เอสโตรเจนอย่างเดียวติดต่อกันโดยไม่หยุดเลย อาจให้ได้โดยปลอดภัยในสตรีที่ตัดมดลูกออกแล้ว

2. ให้เอสโตรเจนเดือนละ 21-25 วัน และมีระยะพักการกินยาประมาณ 5-10 วัน ในแต่ละเดือน เพื่อให้จำได้ง่าย แนะนำให้เริ่มต้นในวันที่ 1 ของแต่ละเดือน และกินยาถึงวันที่ 21-25 ของเดือน แล้วหยุดกินยาชั่วคราว 5-10 วัน

3. ให้เอสโตรเจนเดือนละ 21-25 วัน และ 12-14 วันสุดท้ายของการกินเอสโตรเจนให้กินโปรเจสตินควบไปด้วย

4. ให้เอสโตรเจนทุกวันโดยไม่หยุดเลย และให้โปรเจสติน 12-14 วัน ทุก 3-6 เดือน

5. ให้เอสโตรเจนควบกับโปรเจสตินทุกวันติดต่อกันโดยไม่หยุดเลย

6. Tibolone เป็นยาตัวใหม่ใช้รับประทานติดต่อกันทุกวันโดยไม่ต้องหยุดเลย

ระยะเวลาของการใช้ฮอร์โมน

ระยะเวลาของการรักษาขึ้นกับข้อบ่งชี้ของการใช้ฮอร์โมนทดแทน เช่น

1. อาการร้อนวูบวาบเหงื่อออก แนะนำว่าควรจะใช้ยานาน 1-2 ปี ในกรณีที่จนไปจนที่มีอาการเหงื่อมากและร้อนวูบวาบ พบว่าร้อยละ 82 ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะมีอาการเป็นนานกว่าหนึ่งปี อีกร้อยละ 26 ที่มีอาการมากกว่า 5 ปี

2. อาการทางด้านจิตใจ (Psychological symptoms) เช่น หงุดหงิด เหนื่อยง่าย ใจสั่น นอนไม่หลับ เครียด แนะนำควรจะใช้ยาประมาณ 3 เดือน ซึ่งขึ้นกับอาการของสตรีนั้น ๆ ด้วย

3. อาการทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์

อาการทางช่องคลอดแห้ง ควรใช้ยารักษาอย่างน้อย 3 เดือน ถ้าจะให้ผลดีแนะนำให้ใช้ในระยะยาวขึ้น สำหรับการใช้ป้องกันทางการอักเสบของทางเดินปัสสาวะแนะนำว่าควรจะใช้ยาตลอดไป

4. ผิวหนังและเยื่อบุต่าง ๆ ควรจะใช้ยารักษาช่วงแรกอย่างน้อย 3 เดือน จะให้ผลการรักษาที่ดีแนะนำให้ใช้ในระยะยาว

5. ป้องกันกระดูกโปร่งบาง

การจะใช้ฮอร์โมนทดแทนเพื่อที่จะลดอุบัติการของการเกิดกระดูกหัก พบว่าต้องใช้อย่างน้อย 5 ปี ซึ่งก็ควรใช้ต่อไปในระยะยาวด้วย

6. ป้องกันโรคหัวใจขาดเลือด

จากรายงานต่าง ๆ พบว่าผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ใช้ฮอร์โมนทดแทนนั้นมี

สุขภาพดีกว่า และคนที่ใช้ระยะยาว ๆ พบว่ามีอัตราตายเกิดจากโรคหัวใจขาดเลือดน้อยกว่า

ปัญหาจากการใช้ฮอร์โมน

ในการใช้ฮอร์โมนเพื่อดูแลในวัยหมดประจำเดือนนั้นอาจมีปัญหาแทรกซ้อนขึ้นได้ดังนี้

1. การมีเลือดออกจากโพรงมดลูก อาจออกมาก ออกนาน หรือออกกระปริดกระปรอย
2. เจ็บเต้านม
3. มีเกลือดั่งในร่างกาย ทำให้บวมน้ำ หรือมีอาการทางอารมณ์

อาการแทรกซ้อนทั้งสามประการนี้ การปรับขนาด วิธีใช้ และชนิดของฮอร์โมนจะสามารถแก้ไขปัญหาได้

4. มะเร็งปากมดลูก (Endometrial cancer)

จากสถิติในสตรีที่ผ่านเข้าสู่วัยผู้สูงอายุโดยไม่เคยใช้ฮอร์โมนเพศเลย พบว่ามีประมาณ 2 คน ใน 1,000 คน ที่เกิดมะเร็งของตัวมดลูกขึ้นมาเอง มะเร็งที่เกิดขึ้นมานี้มักเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงเสมอ

ในสตรีที่ใช้ฮอร์โมนทดแทน พบว่าถ้าใช้เอสโตรเจนอย่างเดียว อัตราของการเป็นมะเร็งของตัวมดลูกจะมีประมาณ 5-6 ต่อ 1,000 คน แต่ในกลุ่มที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนควบกันอัตราของการเป็นมะเร็งของตัวมดลูกกลับลดลงเป็นประมาณ 0.8 ต่อ 1,000 คน อนึ่ง มะเร็งมดลูกที่เกิดจากการใช้ฮอร์โมนนั้นพบว่ามีความรุนแรงน้อยกว่าชนิดที่เกิดเองตามธรรมชาติ

5. มะเร็งเต้านม (Breast cancer)

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งอันดับที่ 2 ในสตรีไทยรองจากมะเร็งปากมดลูก มีข้อมูลที่ชี้บ่งว่ามะเร็งเต้านมอาจเกิดจากกรรมพันธุ์ (oncogene) จากอาหารที่มีไขมันสูง จากยาฆ่าแมลงบางชนิด และการสูบบุหรี่ ผู้ที่มีประจำเดือนครั้งแรกมาเร็วกว่าปกติและผู้ที่ไม่ได้เลี้ยงลูกด้วยนมแม่ มักมีอัตราการเป็นมะเร็งสูงกว่าผู้อื่น มีการศึกษาวิจัยจำนวนมากเกี่ยวกับฮอร์โมนเพศหญิงกับมะเร็งเต้านม ผลของการศึกษายังขัดแย้งกันมากในแง่ของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ฮอร์โมนเพศกับการเกิดมะเร็งเต้านม ถึงอย่างไรก็ตาม เพื่อความปลอดภัยของผู้ใช้ฮอร์โมนเพศเราควรยอมรับว่าการใช้ฮอร์โมน เอสโตรเจนนั้นจะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมในสตรีได้เล็กน้อยอย่างน้อยที่สุดเอสโตรเจนเองก็มีผลต่อมะเร็งเต้านมบางชนิดเหมือนกับเป็นปุ๋ยที่ทำให้มะเร็งนั้นเติบโตเร็วขึ้น การตรวจเต้านมโดยละเอียดก่อนให้ฮอร์โมนจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

ต้องยอมรับกันว่าการใช้ฮอร์โมนทดแทนนั้น อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งของตัวมดลูกและของเต้านมได้ จึงมีความจำเป็นที่ผู้ใช้ฮอร์โมนจะต้องได้รับการดูแลอย่างสม่ำเสมอจากแพทย์หรือพยาบาลที่เกี่ยวข้องเพื่อป้องกัน วินิจฉัยและรักษาได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก สำหรับผู้มีประวัติมะเร็งเต้านมในครอบครัว ถ้าจำเป็นต้องใช้ฮอร์โมน ควรดูแลระมัดระวังให้ดีเป็นพิเศษ การถ่ายภาพเอกซเรย์เต้านม (mammogram) อาจจะช่วยได้มากในการคัดกรองโรคนี้ในขณะที่ยังมีขนาดที่ตรวจหาด้วยวิธีอื่นไม่ได้

6. ราคาแพง

ฮอร์โมนทดแทนที่ใช้คือเอสโตรเจนและโปรเจสติน ที่มีขายในท้องตลาด ทุกวันนี้ยังมีราคาค่อนข้างแพงมากเมื่อเทียบกับค่าครองชีพโดยทั่วไปของคนไทย ซึ่งสตรีไทยส่วนใหญ่อยู่ในชนบทมีเศรษฐานะยากจน จึงมีปัญหาทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขที่จะใช้ฮอร์โมนทดแทนนี้สำหรับสตรีวัยหมดประจำเดือนในวงกว้าง จึงมีแนวคิดหาทางเลือกอื่น วิธีใดบ้างที่จะใช้แทนการใช้ฮอร์โมนทดแทน(HRT) แบบมาตรฐาน ซึ่งได้มีการศึกษาวิจัยขณะนี้ที่ทำทั้งต่างประเทศและในประเทศ ที่จะนำยาเม็ดคุมกำเนิดซึ่งราคาถูก หาได้ทั่วไป มาใช้ในผู้หญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนและหลังหมดประจำเดือนเพื่อรักษาและป้องกันปัญหาต่าง ๆ ของสตรีวัยหมดประจำเดือนนั้น รวมทั้งมีการนำยาฉีดคุมกำเนิดชนิดหนึ่งเดือน (cyclofem) ซึ่งมีราคาถูกมาศึกษาวิจัยในสตรีกลุ่มนี้ ในด้านเป็นฮอร์โมนทดแทนด้วย

ข้อดีของการใช้ฮอร์โมนทดแทน

คือเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตโดย ควบคุมอารมณ์ได้ดีขึ้น นอนหลับได้ดีขึ้น ความจำดีขึ้น รักษาอาการร้อน วูบวาบตามตัวและเหงื่อออกมากกลางคืน แก้ไขปัญหาทางเพศฯ นอกจากนี้ยังชะลอความเสื่อมของร่างกายทั่วไปที่ปรากฏทางผิวหนัง เต้านม กล้ามเนื้อหูรูด หลอดปัสสาวะและช่องคลอด ป้องกันโรคหัวใจขาดเลือด ป้องกันกระดูกโปร่งบาง และอายุยืนยาวขึ้น

สตรีวัยหมดประจำเดือนมีความเสี่ยงอันเกิดจากการขาดฮอร์โมนหลายรูปแบบ วัยหมดประจำเดือนเปรียบเหมือนภัยเงียบสำหรับสตรีจำนวนมากที่ยังขาดความรู้ความเข้าใจในเรื่องนี้อย่างแท้จริง ทำให้คุณภาพชีวิตทั้งในทางร่างกายและจิตใจถูกบั่นทอน ศักยภาพในการทำงานสร้างสรรค์ก็ถดถอยน้อยลง การวินิจฉัยและการดูแลอย่างถูกต้อง รวมทั้งการปรับวิถีชีวิตที่ให้เหมาะสม จะช่วยทำให้สตรีในวัยนี้ดำรงชีวิตอยู่ได้อย่างมีคุณภาพ ทั้งสามารถทำงานได้เต็ม

ศักยภาพเพื่อประโยชน์แก่ครอบครัว ชุมชน และประเทศชาติโดยสมบูรณ์

บรรณานุกรม

1. Dusitsin N and Snidwongs W. The Thai Experience. In : Bug G and Hammar M eds. *The Proceedings of the VII International Congress on the Menopause. Stockholm, Sweden 1993.* New York and London : The Parthenon Publishing Group, 1993.
2. Chompootaweep S, Tankeyoon M, Yamarat K, Poomsuwan P and Dusitsin N. The Menopausal Age and Climacteric Conplaints in Thai Women in Bangkok. *Maturitas* 1993 ; 17 : 63-71.
3. Samsioe G. The climacteric period and the post menopause : therapeutic manual. Novo Nordisk Medical and Marketing Pharmaceuticals Division, 1989.
4. Kenemans P, Barentsen R and Weijer P. Practical HRT : Medicom. MEDICOM EUROPE B.V. The Netherlands, 1995.
5. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes : effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995 ; 21(3) : 189-95.
6. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, Haney AF, Wilcox AJ, Mclachlan JA. Dietary intervention study to assess estro-genicity of dietary soy among postmenopausal women : *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80(5) : 1685-90.
7. Shargil AV. Hormonal replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound : a three-year prospective study. *Int J Fertility* 1985 ; 30 : 15-28.
8. Gambacciani M, Spinetti A, Cappagli B, Taponeco F, Maffei S, Piaggesi L, Fruzzetti F, Fioretti P. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a low dose oral contraceptive preparation : effects on bone mineral density and metabolism. *Maturitas* 1994 ; 19 : 125-131.

9. Taechakraichana N, Limpaphayom K, et al. Use of oral contraceptive for hormonal replacement therapy in menopausal women : Ongoing project.
10. Coutinho EM, Mascurenhas I, de Acost OM, Flores J, et al. Comparative study on the efficacy, acceptability, and side effects of a contraceptive pill administered by the oral and the vaginal route : an international multi-center clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 54(5) : 540-545.
11. Chompootaweep S, Nunthapisud P, Trivijitsilp P, Sentrakul P, Dusitsin N. Comparative study of intra-vaginal oestrogen (creams vs oral combined) contraceptive in Thai postmenopausal women with urogenital symptoms. submitting for publication in 1996.
12. Dusitsin N, et al. The use of cyclofem in the management of menopausal symptoms. Ongoing project.

CIFLOXIN

CIPROFLOXACIN

ตารางแสดงฤทธิ์การต้านเชื้อแบคทีเรียชนิดต่าง ๆ ของยาในกลุ่ม FLUOROQUINOLONE

Microorganism	Ciprofloxacin	Norfloxacin	Ofloxacin	Pefloxacin
Escherichia coli	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Citrobacter spp.	+ + + +	+ + +	0	+
Enterobacter spp.	+ + + +	+ + +	+ + +	+ +
Klebsiella spp.	+ + +	+ + +	+ +	+
Serratia spp.	+ + +	+ + +	+ +	+ +
Proteus mirabilis	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Proteus vulgaris	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Morganella morganii	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +
Providencia rettgeri	+ + +	0	+	0
Acinetobacter spp.	+ + +	0	+ +	0
Pseudomonas aeruginosa	+ +	+	0	+
Staphylococcus aureus	+ + +	+	+ + +	+ + +
Streptococcus faecalis	+	0	0	0
Haemophilus influenzae	+ + + +	+ + + +	+	+ + + +
Neisseria gonorrhoeae	+ + + +	+ + +	+ + + +	+ + + +

0 = minimum inhibitory concentration (MIC) *มากกว่า 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ = MIC 1.1-2.0 *ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ + = MIC 0.6-1.0 *ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ + + = MIC 0.1-0.5 *ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

\+ + + + = MIC *น้อยกว่า 0.1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร*

COMPOSITION

TABLET : CIPROFLOXACIN HCl H_2O EQ. TO CIPROFLOXACIN 250 MG.

IV INFUSION : CIPROFLOXACIN LACTATE EQ. TO CIPROFLOXACIN 200 MG/100 ML
100 MG/50 ML

USES AND ADMINISTRATION

CIFLOXIN® HAS BEEN SUGGESTED FOR USE IN THE TREATMENT OF A WIDE RANGE OF INFECTIONS CAUSED BY SUSCEPTIBLE ORGANISMS INCLUDING PSEUDOMONAS AERUGINOSA AND INFECTION OF THE URINARY, RESPIRATORY AND GASTROINTESTINAL TRACTS, GONORRHOEA AND SEPTICAEMIA. CIFLOXIN® MAY ALSO BE ADMINISTERED BY INTRAVENOUS INFUSION FOR THE TREATMENT OF SEVERE INFECTIONS

ORAL DOSE 250 - 750 MG. BID

IV INFUSION 100 - 200 MG BID

FOR THE TREATMENT OF GONORRHEA : A SINGLE ORAL DOSE 250 MG.
OR 100 MG IV INFUSION

คำเตือน 1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้

2. ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายต่อตับ, ไตได้

ผู้ผลิต บริษัท สยามเภสัช จำกัด TEL. 2761020, 2761540-2.

ผู้แทนจำหน่าย บริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด TEL. 2761020, 2761540-2

REFERENCE 1. DRUGS VOL 35 ; 1988 D. 375-379

2. MARTINDALE THE EXTRAPHARMACOPOEIA 29TH ED, 1989, 196

3. FLUOROQUINQLONE, ยาใหม่ในประเทศไทยเล่ม 3 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 55-68

CIFLOXIN

CIPROFLOXACIN

HIGH POTENCY FLUOROQUINOLONE ANTIBACTERIAL

- INHIBIT BACTERIAL DNA GYRASE
- BROAD SPECTRUM AGAINST ALL BACTERIAL PATHOGENS
- WIDE SPREAD DISTRIBUTION TO MOST TISSUES AND BODY FLUID
- EFFECTIVE AFTER ORAL OR INTRAVENOUS ADMINISTRATION
- USE IN WIDE RANGE OF CLINICAL INFECTIONS
- NO CROSS RESISTANCE TO OTHER ANTIBIOTICS.

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

นาย

ข้าพเจ้า นาง.....ชื่อสกุล.....

นางสาว

อาชีพ.....ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

☐ เป็นรายปี ปีละ 100 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี

☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ
(ผ่อนชำระได้ 2 งวด งวดละ 500 บาท)

ลงชื่อผู้สมัคร.....

(เขียนตัวบรรจงหรือพิมพ์).....

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการทางเภสัชวิทยาและสาขาวิชาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสมาชิกในสถาบันต่าง ๆ และผู้สนใจ

เรื่องที่ตีพิมพ์

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

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่น ๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นจะต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องเฉพาะรายงานการวิจัย รายงานผู้ป่วยและบทความปริทัศน์ที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับ ให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ระบุไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และสถาบันที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ดีดบรรทัดเว้นบรรทัด (2-space) บนกระดาษขาวอย่างสั้น และพิมพ์หน้าเดียวภายในกรอบขนาด 15 x 20 ซม. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด
3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน บทคัดย่อ (ABSTRACT) กุญแจคำ (KEY WORDS) บทนำ (INTRODUCTION) วิธีการ (METHODS) ผลการศึกษา (RESULTS) วิจารณ์ (DISCUSSION) สรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENTS) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ (SUMMARY) บทนำ (INTRODUCTION) และเนื้อเรื่อง (ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) สรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENTS) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้

6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขภายในวงเล็บ เรียงตามลำดับการอ้างถึงในเนื้อเรื่อง โดยใช้แนวทางของ International Committee of Medical Journal Editors (ดูใน *Br Med J* 1982 ; 284 : 1766-70.) ดังนี้

6.1 การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีผู้เขียนไม่เกิน 6 คน ให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนตั้งแต่ 7 คน ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ "และคณะ" (et al.) และให้จัดลำดับดังนี้

ชื่อสกุลผู้แต่ง อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทยใช้เรียงชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (ชื่อย่อของวารสารภาษาอังกฤษใช้ตาม Index Medicus) ปี เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย ดังตัวอย่าง บพิตร กลางกัลยา, บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. วารสารเภสัชวิทยา 2524 ; 3 : 85-93.

Anden NE, Corrodi H, Fuxe K. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. *Life Sci* 1970 ; 9 : 513-23.

ในกรณีที่ไม่มีชื่อผู้แต่ง ให้อ้างอิงดังนี้

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981 ; 283 :628.

6.2 การอ้างอิงหนังสือ

6.2.1 การอ้างอิงหนังสือที่มีหรือไม่มีบรรณาธิการ

Dausset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen : Munksgaard, 1973 : 12-8.

Elisen HN. *Immunology : an introduction to molecular and cellular principles of the immune response.* 5th ed. New York : Harper and Row, 1974 : 406.

6.2.2 การอ้างอิงบทในหนังสือ

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Gilman AG, Goodman I.S, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* 6 th ed. New York: MacMillan Publishing, 1980 : 494-534.

6.2.3 การอ้างอิง monograph

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In : Harris CC ed. *Cultured human cells and tissues in biomedical research.* New York

: Academic Press, 1980 : 54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspective in cell biology : vol 1.)

6.3 การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ (Thesis or Dissertation)

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California : University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

6.4 การอ้างอิงต้นฉบับที่ได้รับการตอบรับแล้ว แต่ยังมิได้ตีพิมพ์ให้เขียนวลี "in press" หรือ "อยู่ระหว่างการตีพิมพ์" ภายในวงเล็บท้ายชื่อวารสารนั้น ๆ สำหรับการอ้างอิงต้นฉบับที่ยังไม่ได้รับการตอบรับให้เขียนวลี "unpublished observations" หรือ "ข้อมูลที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์" ภายในวงเล็บในเนื้อเรื่องตอนที่มีการอ้างถึง

7. ตารางและ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตาราง รูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน 15 x 20 ซม.) ตารางและ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างถึงแหล่งที่มาด้วย

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 3 ชุด และ/หรือแผ่นดิสท์ขนาด 3 นิ้ว บรรจุเนื้อหาโดยใช้โปรแกรมไมโครซอฟท์เวิร์ด ท่านสามารถส่งโดยตรงหรือทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนอังรีดูนังต์ ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังบรรณาธิการโดยด่วน เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

Inchcape

Inchcape Healthcare Limited

ผู้จัดจำหน่ายเวชภัณฑ์
เครื่องมือแพทย์
ผลิตภัณฑ์และวัสดุการแพทย์

เวชภัณฑ์

Kingtex คิงเท็ก

durex ดูเร็กซ์

TopGel Heat lubricating Gel

WOODWARD'S GRIPE WATER

EYE-GENE

BETADINE เบตาดีน

เครื่องมือแพทย์

Allied Healthcare Products

pneuPAC

POLYSTAN

Briggate Medical Company

JOERNS Sunrise Medical

St. Jude Medical

Belmont

TM Toronto Medical Corp.

Datascope

VASCUTEK

Henley International

BIO-TEK

TERUMO

IMPRA The Fine Line of Excellence

S.K.V. YAMADA SHADOWLESS LAMP CO.,LTD.

Nemectron

ผลิตภัณฑ์และวัสดุการแพทย์

TERUMO

FUJI HUNT

CURITY KENDALL HEALTHCARE PRODUCTS COMPANY

X-RAY FILM

Gillette

3M

SAFETY CLINICAL THERMOMETER

Inchcape

บริษัท อินช์เคป เฮ็ลธ์แคร์ จำกัด

2160 ถนนรามคำแหง หัวหมาก บางกะปิ กรุงเทพฯ 10240

โทร : 374-0021 (40 สายอัตโนมัติ) แฟกซ์ : 374-8385

ขอสนับสนุนวารสารเภสัชวิทยา

ด้วยความปรารถนาดี

จาก

บริษัท โอสถสภา จำกัด