

๕
ฟันฟูวิชาการ

ยาคัดขวางการสร้าง prostaglandins กับการรักษาโรค อุจจาระร่วง

ยง ภู่วรวรรณ* จรุงจิตร งามไพบูลย์*
รัชนี เซ็นศิริวัฒนา* ดนัย สนิทวงศ์*

Poovorawan Y, Ngamphaiboon J, Sensirivatana R, Snid-Vongs D.
Prostaglandin synthetase inhibitor and diarrheal disease therapy.
Chula Med J 1982 Mar ; 26 (2) : 157-164

Diarrheal diseases are still among the principal causes of infant morbidity and mortality in the developing countries. There are many theoretical mechanisms by which diarrhea could be produced. Cholera toxin and possible prostaglandins are believed to act by stimulating adenylyl cyclase of the intestinal mucosa cell. There are several studies in experimental animals that drugs in the group of prostaglandin synthetase inhibitor may be helpful in the treatment of secretory diarrhea. In human being, aspirin as a prostaglandin synthetase inhibitor, is used in patient with diarrhea with some relief. Since many complications of the use of drugs in this group are reported and most of acute diarrhea is a self-limited disease needing only good supportive treatment to prevent dehydration. The benefits and hazards of the use of drug which inhibits prostaglandin synthetase in human-being requires further elucidation.

* อภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรคอุจจาระร่วงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก โดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2523 พบว่าเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี บ่อยเป็นโรคอุจจาระร่วงถึง 760 ล้านครั้ง (อาจจะถึง 1000 ล้านครั้ง) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในประเทศกำลังพัฒนาในทวีปเอเชีย แอฟริกา และลาตินอเมริกา ในจำนวนนี้เสียชีวิตถึง 3.9 ล้านคน (3.2-5.1 ล้านคน)⁽¹⁾ องค์การอนามัยโลกได้ประมาณว่าเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี จะป่วยเป็นโรคอุจจาระร่วง 2.2 ครั้งต่อคนต่อปี⁽¹⁾ จากความสำคัญดังกล่าว องค์การอนามัยโลก จึงวางแนวทางการศึกษาวิจัยเพื่อที่จะลดอัตราการป่วย และอัตราการเสียชีวิตจากโรคอุจจาระร่วงรวมทั้งมีการจัดลำดับความสำคัญของการวิจัย ให้ทุนสนับสนุนการศึกษาวิจัย การศึกษาการใช้ยาและการรักษาโรคอุจจาระร่วง รวมทั้งการคิดค้นยาใหม่และพัฒนายาที่เคยใช้แล้ว เป็นเรื่องใหญ่เรื่องหนึ่งในการให้ทุนสนับสนุนการวิจัย⁽²⁾

จุดมุ่งหมายของการรวบรวมทบทวนรายงานนี้เพื่อให้ทราบถึงกลไกในการเกิดโรคอุจจาระร่วงที่เกี่ยวข้องกับ cyclic AMP และ prostaglandins รวมทั้งความรู้ใหม่ของแนวทางการศึกษาที่ใช้รักษาโรคอุจจาระร่วงในกลุ่มยาที่ขัดขวางการสร้าง prostaglandins จากอดีตถึงปัจจุบัน

กลไกการเกิดโรคอุจจาระร่วง⁽³⁾

กลไกการเกิดโรคอุจจาระร่วงขึ้นอยู่กับสาเหตุที่ทำให้เกิดโรค ซึ่งพอแบ่งแยกออกได้เป็น

1. การเพิ่มขึ้นของ osmole ของสารในโพรงลำไส้ ยังผลให้เกิดการดูดซึม osmosis ของน้ำและเกลือแร่เข้ามาในโพรงลำไส้ เช่น พวกคีเกลือ ภาวะ lactose intolerance
2. เพิ่มการบีบตัวของลำไส้ขึ้น
3. ลดพื้นที่ผิวในการดูดซึมของสารอาหาร เช่น กลุ่มอาการลำไส้สั้น
4. มีความผิดปกติในขบวนการ active transport โดยการลดลงของ Na/K ATPase เอนไซม์ของเยื่อบุลำไส้ ทำให้ขบวนการดูดซึมแบบ active เสียไปเช่นในโรคอุจจาระร่วงจากเชื้อไวรัสโรค
5. เป็นการหลั่งของน้ำและเกลือแร่จากเยื่อบุลำไส้ลงมาในลำไส้ จากการเพิ่มขึ้นของ cyclic AMP โดยการกระตุ้นด้วยที่ออกซินของแบคทีเรีย เช่น อหิวาตกโรค toxogenic E coli, Salmonella typhimurium บางพันธุ์⁽⁴⁾ เอนโดที่ออกซินและ prostaglandins

บทบาทของ prostaglandins กับการทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วง

Prostaglandins มีผลในการกระตุ้นการทำงานของเนื้อเยื่อต่างชนิดได้แตกต่างกัน

กล่าวคือ prostaglandins มีผลในการกระตุ้น การบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบในลำไส้เพิ่มขึ้น ทำให้ช่วงเวลาที่ยาอาหารอยู่ในลำไส้สั้น⁽⁵⁾ Horton และคณะได้รายงานถึงผลของการเกิดโรค อุจจาระร่วงหลังจากให้ผู้ป่วยรับประทาน prostaglandin E₁⁽⁶⁾ นอกจากนี้ prostaglandins ยังมีผลต่อการหลั่งของน้ำและเกลือแร่ เข้ามาในโพรงในลำไส้ จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าที่ออกซินของเชื้ออหิวาตกโรคและ prostaglandin สามารถกระตุ้น adenylyl cyclase ของเยื่อลำไส้ ยังผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ cyclic AMP^{(7), (8)} มีผู้รายงานถึง prostaglandins ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงใน idiopathic diarrhea of toddler (irritable bowel syndrome)⁽⁹⁾ congenital chloride diarrhea^{(10), (11)} และมีผู้รวบรวมถึงผลของ prostaglandins ต่อระบบทางเดินอาหาร⁽¹²⁾

ยาที่มีผลขัดขวางการสร้าง prostaglandins กับการรักษาโรคอุจจาระร่วง

ในปี พ.ศ. 2514 Bennett⁽¹³⁾ กล่าวว่า ที่ออกซินของเชื้ออหิวาตกโรคกระตุ้นหรือเพิ่มขึ้นของสาร prostaglandins ซึ่งจะไม่มีผลต่อ cyclic AMP พร้อมกับได้เสนอแนะไว้ว่ายา แอสไพรินอาจจะมียผลในการป้องกันการเกิดโรค อุจจาระร่วงจากเชื้ออหิวาตกโรคได้ หลังจาก นั้น ได้มีการศึกษาถึงยาที่ใช้ขัดขวางการสร้าง

prostaglandins กันมากต่อผลในการเกิดโรค อุจจาระร่วง ยาในกลุ่มดังกล่าวที่ใช้กันมี aspirin, indomethacin, loperamide, ketoprofen ในปี พ.ศ. 2515 Jacoby และ Marshall⁽¹⁴⁾ ได้ศึกษาถึงผลของยาต้านการ อักเสบที่ออกซินของเชื้ออหิวาตกโรคในหนู พบว่าทั้ง aspirin, indomethacin, phenylbutazone มีผลลดการสูญเสียของน้ำและเกลือ แร่ ในปีเดียวกันนั้นก็มีผู้ทำการศึกษาในแมวโดยใช้แอสไพริน ได้ผลเช่นเดียวกัน⁽¹⁵⁾ ในปี พ.ศ. 2519 Farris และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาถึง ผลของแอสไพรินต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำ และเกลือแร่ในลำไส้กระต่ายที่ถูกกระตุ้นด้วย เชื้ออหิวาตกโรคและได้ศึกษาถึงระดับของ cyclic AMP ของเซลล์เยื่อลำไส้ พบว่า แอสไพรินมีผลกระตุ้นการดูดซึมของเกลือ โซเดียมและคลอไรด์ โดยเพิ่มการดูดซึมเข้า ของเกลือโซเดียมแทนที่จะมีการสูญเสียของ เกลือโซเดียมจากผลของที่ออกซินเชื้ออหิวาตกโรคทำให้สูญเสียเกลือโซเดียมน้อยลง และ ลดการสูญเสียของคลอไรด์ลงได้ ส่วนสาร ไบคาร์บอเนตนั้นพบว่ามีผลขัดขวางการสูญเสีย ออกมาได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น นอกจากนี้ยัง พบว่าแอสไพรินมีผลต่อการลดลงของ cyclic AMP ของเยื่อลำไส้ทั้งในภาวะปกติ และ ภาวะที่เกิดโรคอุจจาระร่วงจากเชื้ออหิวาตกโรค

นอกจากเชื้ออหิวาตกโรคแล้วเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ที่ทำให้เกิดโรค เช่น *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, toxogenic *E coli* และแบคทีเรียที่เจริญเติบโตเพิ่มขึ้นในลำไส้เล็กโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นโรคขาดอาหารก็สามารถทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงขึ้นได้จากท็อกซินของแบคทีเรีย^(17,18) Burke Gracey ในปี พ.ศ. 2523⁽¹⁹⁾ ได้ทำการศึกษารถึงผลของแอสไพรินต่อการดูดซึมของลำไส้ใหญ่ในร่างกายนและในหลอดทดลองกับเชื้อแบคทีเรียที่เป็น enterotoxogenic พบว่าแอสไพรินสามารถลดการสูญเสียของน้ำและเกลือแร่ที่เกิดขึ้นจาก enterotoxogenic แบคทีเรียลงได้ และพร้อมกันนั้นเขาได้ทำการศึกษารถึงผลของยาแอสไพรินในเด็กขาดอาหารที่ป่วยเป็นโรคอุจจาระร่วง โดยให้ยาแอสไพรินในขนาด 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมสามารถลดการสูญเสียของน้ำและเกลือแร่ลงได้⁽²⁰⁾ หลังจากนั้นก็มีรายงานที่กล่าววิจารณ์การศึกษารดังกล่าวรวมทั้งข้อเสนอนะต่าง ๆ ทั้งเป็นข้อสนับสนุนและข้อคัดค้าน^{(21), (22), (23), (24)} Nalin⁽²⁵⁾ ได้แสดงให้เห่นว่าการให้แอสไพรินในสุนัขหลังจากที่ลำไส้สุนัขได้ถูกกระตุ้นด้วยท็อกซินของเชื้ออหิวาตกโรคแล้วจะไม่ได้ผลในการลดการสูญเสียน้ำและเกลือแร่ลง การให้แอสไพรินในผู้ป่วยที่เกิดอาการแล้วอาจจะไม่ได้ผล เนื่อง

จากท็อกซินไปกระตุ้นการทำงานของลำไส้แล้วเนื่องจาก adenylyl cyclase ถูกกระตุ้นเต็มที่แล้ว นอกจากยาแอสไพรินแล้ว bismuth subsalicylate เดิมเคยใช้เป็นยาที่ทำให้อุจจาระคืดขึ้น (stool softening) สามารถขัดขวางไม่ให้ท็อกซินของเชื้ออหิวาตกโรคและ *E coli* มีผลต่อลำไส้และลดอาการของโรคได้⁽²⁶⁾ ใช้เป็นยารักษาโรคอุจจาระร่วงในผู้ป่วยที่เกิดจากเชื้อ toxogenic *E coli* และอุจจาระร่วงที่ไม่ทราบสาเหตุรวมทั้งสามารถลดอาการที่เกิดขึ้นจากโรคอุจจาระร่วงได้ แต่ไม่ได้ผลในอุจจาระร่วงที่เกิดจากเชื้อ *Shigella*⁽²⁷⁾ ทัวยาที่ให้ผลดังกล่าวเชื่อว่าเกิดจากตัว salicylate ไม่ใช่จาก bismuth เพราะถ้าใช้ยาที่เป็น bismuth subcarbonate จะไม่ได้ผลดังกล่าว⁽²⁶⁾ ในระยะหลังนี้มีผู้นำเอา bismuth subsalicylate มาใช้ในการป้องกันกาเกิด traveler's diarrhea ได้ อีกทัว⁽²⁸⁾ สำหรับยา indomethacin ได้มีผู้ทำการศึกษารผลของยาต่อโรคอุจจาระร่วงว่าได้ผลเช่นเดียวกับยาแอสไพริน^{(4), (29)} โดยที่พยาธิสภาพของลำไส้ที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ใช้ยากับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา ไม่มีความแตกต่างกัน⁽⁴⁾ ส่วน loperamide ในปัจจุบันได้มีการนำมาใช้เป็นยารักษาโรคอุจจาระร่วง โดยยามีคุณสมบัติในการลดการบีบตัวของลำไส้ นอกจากนั้นยังมีผลโดยตรงในการลดการสูญเสียของน้ำและ

เกลือแร่ลงไปในลำไส้ loperamide สามารถขัดขวางการสร้าง prostaglandins⁽³⁰⁾ Sandhu, B. และคณะ^{(30), (31)} พบว่า loperamide สามารถลดการสูญเสียของน้ำและเกลือแร่ในลำไส้ที่เกิดจากโรคอุจจาระร่วงและยังได้ศึกษาถึงกลไกในการออกฤทธิ์ของยาอีกด้วย นอกจากนี้ยังมีผู้นำเอา loperamide ไปใช้รักษาโรคอุจจาระร่วงเรื้อรังที่เกิดจาก Crohn's disease พบว่าได้ผลดี⁽³²⁾

ความหวังในการใช้ยาขัดขวางการสร้าง prostaglandins รักษาโรคอุจจาระร่วง

จากการศึกษาดังกล่าวที่ผ่านมาถึงผลของยาที่ไปขัดขวางการสร้าง prostaglandins กับโรคอุจจาระร่วง ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ยอมรับกันที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก ถึงแม้ว่าจะมีการนำเอา loperamide มาใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาโรคอุจจาระร่วง ในประเทศสหรัฐอเมริกาเองก็ยังไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี⁽³³⁾ ทั้งนี้เนื่องจากกลัวอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้^{(34), (35), (36)} โรคอุจจาระร่วงเป็นโรคที่เป็นและหายได้เองโดยเฉพาะอุจจาระร่วงแบบเฉียบพลันเพียงแต่รักษาแบบประคับประคองด้วยการชดเชยน้ำและเกลือแร่ที่สูญเสียไป

ดังจะเห็นได้จากการศึกษาของ Soepartop ในโรคอุจจาระร่วงในเด็กไม่ว่าจะให้การรักษาด้วยยาอะไรก็ตามระยะเวลาที่หายรวมทั้งโอกาสเกิดโรคอุจจาระร่วงแบบเรื้อรังนั้นไม่แตกต่างกัน⁽³⁷⁾ การให้ยาในกลุ่มที่ไปขัดขวางการสร้าง prostaglandins พึงต้องระวังถึงอาการแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ เช่นอาการเป็นพิษจากแอสไพริน ความเป็นกรดในเลือดเพิ่มมากขึ้นหรือภาวะเลือดออก ทั้งนี้โรคอุจจาระร่วงที่เกิดขึ้นแบบเฉียบพลันในปัจจุบันไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาดังกล่าวจนกว่าจะได้มีการศึกษากันเพิ่มเติมต่อไป และเป็นที่ยอมรับกันแล้ว

บทสรุป

โรคอุจจาระร่วงเป็นปัญหาสาธารณสุขในประเทศที่กำลังพัฒนา กลไกในการเกิดโรคอุจจาระร่วงมีได้หลายแบบ ขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรค การเพิ่มขึ้นของ cyclic AMP จากการกระตุ้นด้วยที่ออกซินของแบคทีเรียและ prostaglandins เป็นสาเหตุหนึ่งในการทำให้เกิดการสูญเสียของน้ำและเกลือแร่ในลำไส้ การใช้ยาขัดขวางการสร้าง prostaglandins รักษาโรคอุจจาระร่วงได้มีการศึกษากันมากโดยเฉพาะในสัตว์ทดลอง แต่สำหรับในคนได้มีผู้ทดลองใช้ยากลุ่มนี้ เช่น แอสไพรินรักษาผู้ป่วยโรคอุจจาระร่วง พบว่าได้ผลพอสมควร แต่เนื่องจากยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนได้มาก

ในเมื่อโรคอุจจาระร่วงแบบเฉียบพลันส่วนใหญ่
เป็นโรคที่หายเองได้ ถ้าได้รับการรักษาประคับ
ประคองป้องกันมิให้เกิดภาวะขาดน้ำอย่างถูก

ต้อง การใช้ยากลุ่มนี้จึงมีความจำเป็นน้อย และ
ยังต้องศึกษาผลดีผลเสียของยากลุ่มนี้ต่อไปอีก

อ้างอิง

1. Merson MH. Current problems of diarrheal diseases. บรรยายในการประชุมปฏิบัติการเรื่อง โรคอุจจาระร่วง คณะแพทยศาสตร์ ธรรมาธิบดี กรุงเทพฯ ๓ 10 มีนาคม 2524 (อัดสำเนา)
2. Diarrheal diseases contral programme. Report of the first meeting of the scientific working group on drug development and management of acute diarrhoeas. Geneva, 15-18 September 1980. WHO/CDD/DDM/812
3. Turnberg LA. The pathophysiology of diarrhea. Clin Gastroenterol 1979 Sep ; 8 (3) : 551-568
4. Gots RE, Formal SB, Giannella RA. Indomethacin inhibition of salmonella typhimuriam, shigella flexneri, and cholera-Mediated rabbit ileal secretion. J Infect Dis 1974 Sep ; 130 (3) : 280-284
5. Misiewicz JJ, Waller SL, Kieley N, Horton EW. Effect of oral prostaglandin E, on intestinal transit in man. Lancet 1969 Mar ; 1 : 648-651
6. Horton EW, Main IHM, Thompson CJ, Wright PM. Effects of orally administered prostaglandin E, on gastric secretion and gastrointestinal motility in man. Gut 1968 Dec ; 9 (6) : 655-658
7. Kimberg DV, Field M, Johnson J, Henderson A., Gershon E. Stimulation of intestinal mucosal adenylyl cyclase by cholera enterotoxin and prostaglandins. J Clin Invest 1971 Jun ; 50 (6) : 1218-1230
8. Kimberg DV. Cyclic nucleotides and their role in gastrointestinal secretion. Gastroenterology 1974 Nov ; 67 (5) : 1023-1064
9. Dodge JA, Hamdi I, Walker S. Prostaglandin-induced diarrhea. Arch Dis child 1977 Oct ; 52 (10) : 800-802
10. Minford AMB, Barr DGD. Prostaglandin synthetase inhibitor in an infant with congenital chloride diarrhea. Arch Dis child 1980 Jan ; 55 (1) : 70-72
11. Castro-Gago M, Pavon P, Rodrigo R, Diaz, A. Prostaglandin synthetase inhibitor in congenital chloride diarrhea. Arch Dis child 1981 Mar ; 56 (3) : 238
12. Wilson DE, Kaymakalan H. Prostaglandins : gastrointestinal effects and peptic ulcer disease. Med Cli North Am 1982 Jul ; 65 (4) : 773-787

13. Bennett A. Cholera and prostaglandins. *Nature* 1971 Jun 25 ; 231 (5304) : 536
14. Jacoby HI, Marshall CH. Antagonism of cholera enterotoxin by anti-inflammatory agents in the rat. *Nature* 1972 Jan 20 ; 235 (5334) : 163-165
15. Finck AD, Katz RL. Prevention of cholera-induced intestinal secretion in the cat by aspirin. *Nature* 1972 Aug 4 ; 238 (5362) : 273-274
16. Farris RK, Tapper EJ, Powell DW, Morris SM. Effect of aspirin on normal and cholera toxin stimulated intestinal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976 Apr ; 57 (4) : 916-924
17. Evans N. Pathogenic mechanisms in bacterial diarrhea. *Clin Gastroenterol* 1979 Sep ; 8 (3) : 599-623
18. Gracey M, Suharyono Sunoto, Stone DE. Microbial contamination of the gut : another feature of malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1973 Nov ; 26 (11) : 1170-1174
19. Burke V, Gracey M. Effect of salicylate on intestinal absorption : in vitro and in vivo studies with enterotoxigenic microorganisms. *Gut* 1980 Aug ; 21 (8) : 683-688
20. Burke V, Gracey M, Suharyono, Sunoto. Reduction by aspirin of intestinal fluid-loss in acute childhood gastroenteritis. *Lancet* 1980 21 Jun ; 1 (8182) : 1329-133
21. Nalin DR, Aspirin and fluid losses in diarrhea. [Letter] *Lancet* 1980 Oct 11 ; 2 (8198) : 793
22. Gracey M, Burke V. Aspirin and fluid losses in diarrhea. [Letter] *Lancet* 1980 Oct 11 ; 2 (8198) : 794
23. Adam JG. Aspirin or loperamide for childhood gastroenteritis. [Letter] *Med J Aust* 1980 Nov ; (11) : 634
24. Aspirin for childhood gastroenteritis. *Med J Aust* 1980 (Oct) ; (7) : 358
25. Nalin DR. Failure of aspirin to reverse intestinal secretion after cholera toxin in dogs. *Lancet* 1976 Sep 11 , 2 (7985) : 576
26. Ericsson CE, Evans DG, Dupont HL, Evans DJ, Pickering LK. Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of *E coli* and *vibrio cholera*. *J Infect Dis* 1977 Nov ; 136 (5) : 693-696
27. Dupont HL, Sullivan P, Pickering LK, Haynes G, Ackerman PB. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university. *Gastroenterology* 1977 Oct ; 73 (4) : 715-718
28. Dupont HL, Sullivan P, Evans DG, Pickering LK, Evans DJ, Vollet JJ, Ericsson CD, Ackerman PB, Tjoa WS. Prevention of traveler's diarrhea (emporiatic enteritis) ; prophylactic administration of subsalicylate bismuth. *JAMA* 1980 Jan 18 ; 243 (3) : 237-241

29. Giannella RA, Gots RE, Charney AN, Greenough WB, Formal SB. Pathogenesis of salmonella-mediated intestinal fluid secretion : activation of adenylyl cyclase and inhibition by indomethacin. *Gastroenterology* 1975 Dec ; 69 (6) : 1238-1245
30. Sandhu BK, Tripp JH, Candy DCA, Harries JT. Loperamide : studies on its mechanism of action. *Gut* 1981 Aug ; 22 (8) : 658-662
31. Sandhu BK, Tripp JH, Candy DCA, Harries JT. Loperamide inhibits cholera-toxin-induced small intestinal secretion. [Letter] *Lancet* 1979 Sep 29 ; 2 (8143) : 689-690
32. Galambos JT, Hersh T, Schroder S, Wenger J. Loperamide : a new antidiarrheal agent in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1976 June ; 70 (6) : 1026-1029
33. Heel RC, Brogden RN, Speighr TM, Avery GS. Loperamide : a review of its Pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhea. *Drugs* 1978 Jan ; 15 (1) : 33-52
34. Von Muhlendahl KE, Bunjes R, Krienks E.G. Loperamide-induced ileus. *Lancet* 1980 Jan 26 ; 1 (8161) : 209
35. Marcovitch H. Loperamide in "Toddler diarrhoea." *Lancet* 1980 Jun 28 ; 1 (8183) : 1412
36. Firedli G, Haenggeli CA. Loperamide overdose managed by naloxone. *Lancet* 1980 Jun 28 ; 1 (8183) : 1413
37. Soeparito P. Anti diarrhoeal drugs. In : Twenty-Fourth Seameo-Tropmed Seminar "Seminar on diarrhoeal diseases of children in Southeast Asia in the context of primary health care." 9-12 November 1981 Bangkok, Thailand