



# วารสารเภสัชวิทยา

## THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

ม.ค. - มี.ค. 2526

ปีที่ 5 เล่มที่ 1

JAN.-MAR. 1983

VOL.5 NO.1

# วารสารเภสัชวิทยา

## THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ  
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the  
Pharmacological and Therapeutic  
Society of Thailand

### บรรณาธิการ EDITOR

บพิตร กลางกลัษา

Borpit Klangkalya

### รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITORS

จงกล หนูขวัญ

Chongkol Nookhwun

ชัยชาญ แสงดี

Chaichan Sangdee

นพมาศ วงษ์วิทย์เดชา

Noppamars Wongwitdecha

### คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กำพล ศรีวัฒนกุล

Kampon Sriwatanakul

กาญจนา เกษสอาด

Kanchana Ketsa-ard

จินตนา สัตยาศัย

Jintana Sattayasai

จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์

Jutamaad Satayavivad

ทัศนัย สุริยจันทร์

Dhasanai Suriyachan

ประกร จุฑะพงษ์

Prakorn Chudapongse

พรเพ็ญ เปรมโยธิน

Pornpen Pramyothin

เมธิ สรรพานิช

Methi Sunbhanich

ลัดดาวัลย์ สัตยประิศากุล

Laddawan Sunyapridakul

วรา พานิชเกรียงไกร

Vara Panichkriangkrai

วัฒนา คนธคามิ

Watana Konthicami

วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์

Vichitr Lapagasemthip

สมิง เกาเจริญ

Sming Kaojarern

สมเกียรติ หาจำปา

Somkiat Tachampa

สุรวุฒ ปริชานนท์

Surawut Prichanont

อัมพวัน อภิสรียะกุล

Amphawan Apisariyakul

อำนวย ธิฐาพันธ์

Amnuay Thithapandha

### ผู้จัดการ MANAGER

ชัยณรงค์ เชิดชู

Chainarong Cherdchu

### ผู้ช่วยผู้จัดการ ASSISTANT MANAGER

สุเพ็ญ ภักธกิจวานิช

Supen Patarakitvanich

### สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า  
ถนนราชวิถี กท. 10400  
โทร. 2813736

Department of Pharmacology  
Pramongkutklao College of Medicine  
Rajavithi Road Bangkok 10400  
Tel. 2813736

### พิมพ์ที่ PRINTED AT

กิจสยามการพิมพ์  
11/16 ซอยสมบุญสุข  
ถนนประชาชื่น โทร. 5881750

Kitsiam Press  
11/16 Soi Somboonsuk  
Phachachuen Road Bangkok Thailand  
Tel. 5881750

อติสรณ์ พุ่มชูศรี  
ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา 2524

Atison Phumchoosri



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย  
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

ที่ปรึกษา

รศ. ดร. จิรวัดก์ สดาวงค์วิวัฒน์  
รศ. นพ. บุญเจือ ธรณินทร์  
พ.อ. สุรินทร์ ไรจนวิภาต  
รศ. พญ. พานี เตชะเสน  
พลตรี พิศาล เทพสิทธิธา  
ศจ. ประสม บูรณมานัส

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม  
ดร. อุดม จันทราภักษ์ศรี  
อุปนายก  
รศ. นพ. ไพโรจน์ ศิริวงษ์  
ผู้รับผิดชอบงานนายก  
พ.ท. ดร. ทศนัย สุริยจันทร์  
เลขาธิการ  
ผศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์  
ผู้ช่วยเลขาธิการ  
ผศ. ยุพิน สังวรินทะ  
เหรัญญิก  
ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน  
ปฏิคม  
รศ. น.สพ. คาณิศ ทวีติยานนท์  
นายทะเบียน  
ผศ. มยุรี ทาญตระกูล  
ประธานฝ่ายวิชาการ  
รศ. ดร. อำนวย ถิฐาพันธ์  
บรรณาธิการวารสาร  
พ.ศ. ดร. บพิตร กลางกัลยา  
กรรมการ  
ดร. ภัคดี โพธิศิริ  
รศ. ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ  
ผศ. ดร. ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ

ADVISORY COMMITTEE

Chiravat Sadavongvivad  
Boonchua Dhorranintra  
Sunan Rojanavipat  
Panee Tejasen  
Pisarn Tapesitha  
Prasob Buranamas

EXECUTIVE COMMITTEE

President  
Udom Chantharaksri  
Vice-President  
Pairojana Sirivongs  
President Elect  
Dhasanai Suriyachan  
Secretary-General  
Jutamaad Satayavivad  
Deputy Secretary-General  
Yupin Sanvarinda  
Treasurer  
Pornpen Pramyothin  
Reception Secretary & Public Relation  
Danis Davitiyananta  
Registrar  
Mayuree Hantrakul  
Chairman of Scientific Section  
Amnuay Thithapandha  
Editor  
Borpit Klangkalya  
Members  
Pakdee Pothisiri  
Oraphan Matangkasantbat  
Prasert Songkittiguna

# วารสารเภสัชวิทยา

## THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 5 เล่มที่ 1 ม.ค.-มี.ค. 2526

Vol. 5 NO.1 Jan.-Mar. 1983

### สารบัญ CONTENTS

#### รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

1. Interaction of Pentobarbital and Neuromuscular Blocking Drugs  
*Amphawan Apisariyakul and Nuanchan Chanmahasathien*

#### บทความปริทัศน์ REVIEW ARTICLE

17. Adverse effects of Antimicrobial Drugs  
*Noppamars Wongwitdecha*

#### บทความทั่วไป GENERAL ARTICLE

37. Drug-Induced Oesophageal Lesions  
*Cha-onsin Sooksriwongse*

#### บทบรรณาธิการ EDITORIAL

49. วารสารทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เราจะเดินไปสู่ไหน  
มพิตร กลางกัลยา

## ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า \_\_\_\_\_

ที่อยู่ \_\_\_\_\_

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ \_\_\_\_\_ ฉบับที่ \_\_\_\_\_ เป็นต้นไป รวม \_\_\_\_\_ ปี \_\_\_\_\_ ฉบับ  
พร้อมกันปีได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคาร ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"

ส่งจ่าย ณ ป.ณ. สำนักรับไป หรือ \_\_\_\_\_

เป็นจำนวนเงิน \_\_\_\_\_ บาท ยากเป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ \_\_\_\_\_

( \_\_\_\_\_ )

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา

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

25-26

หมายเลข \_\_\_\_\_

26-27

27-28

28-29

29-30

ORIGINAL ARTICLE

## INTERACTION OF PENTOBARBITAL AND NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS

Amphawan Apisariyakul\* and Nuanchan Chanmahasatien\*\*

*\*Department of Pharmacology and \*\*Division of Pharmacy, Suan Dok Hospital,  
Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50000.*

### SUMMARY

The effect of pentobarbital sodium was studied in both rat phrenic nerve-hemidiaphragm and rat sciatic nerve-gastrocnemius preparations. It was found that pentobarbital produced twitch depression leading to a complete neuromuscular blockade. The pentobarbital-induced neuromuscular depression was significantly enhanced by d-tubocurarine, succinylcholine and hemicholinium. In chronically denervated muscle, pentobarbital also suppressed acetylcholine(ACh)-contracture. The mechanism of neuromuscular blockade produced by pentobarbital may be (a) reduction of ACh release from motor nerve ending or (b) decrease sensitivity of motor end-plate to ACh.

Several drugs used clinically may have effect on neuromuscular transmission; pentobarbital is one of the barbiturates with such action. In man, the drug is shown to have a rapid onset of action with 1-4 hours duration of hypnotic effect (1). Acute intoxication of the barbiturate may also affect peripheral nervous system. Gross and Cullen (2) showed that the amplitude of stimulus-evoked and ACh-induced contraction in pentobarbital-anesthetized dogs were reduced. The postsynaptic action of barbiturates at neuromuscular junction was reported by Quilliam (3). The curare-like action of pentobarbital was shown in frog nerve-muscle preparation by Thesleff (4) and Riker et al (5). Seyama and Narahashi (6) proposed the presynaptic depressive action of this drug in frog sciatic nerve-sartorius preparation.



In this study, the effect of pentobarbital was investigated in both in vitro and in vivo nerve-muscle preparations in rats. The interaction of pentobarbital and some neuromuscular blocking agents were observed in order to elucidate possible sites and mechanism of action of the drug at this synapse.

#### MATERIALS AND METHODS

Albino rats weighing about 180-250 gm of either sex were used. The rat was sacrificed by decapitation, hemidiaphragm segments were obtained with the ribs attached. Rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation and the recording of contractile response to neurally evoked twitch were done according to the method of Bübring (7). The directly evoked twitch was recorded in the presence of 5  $\mu$ M d-tubocurarine.

Rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle for recording the neurally evoked contractile response in situ was prepared as described by Ridditid and Apisariyakul (8). In short, the rat was anesthetized with chloralose (100-120 mg/kg, i.p.). A polyethylene tube was inserted into the trachea. The right femoral artery was cannulated with a polyethylene tube filled with heparin in isotonic saline solution (60 units/ml). The inserted part of the cannula was introduced through the right common iliac artery to the bifurcation of the abdominal aorta. A skin incision was made at the mid portion of the left thigh to expose the sciatic nerve. 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. The sciatic nerve was kept moist with liquid paraffin. The left Achilles tendon was dissected and tied with a thread attached to a force displacement transducer.

The denervated muscle for recording ACh-contraction was prepared according to Eyzaguirre (9) as modified by Apisariyakul (10). ACh 10  $\mu$ g/kg body weight was injected intra-arterially to produce ACh-contraction.

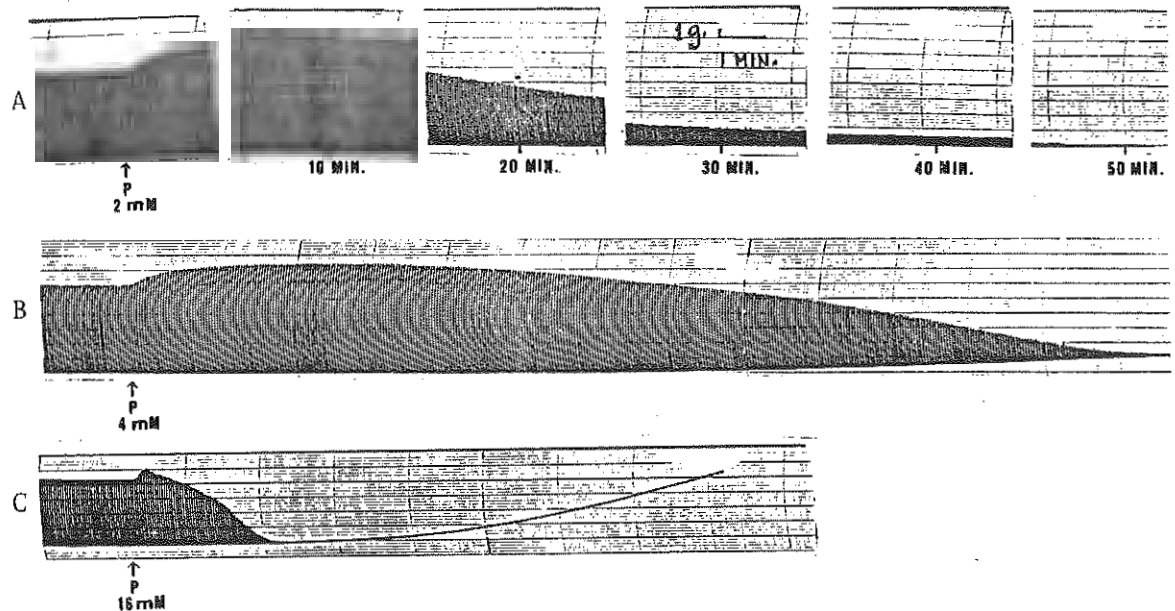


Figure 1. Effect of pentobarbital, 2, 4 and 16 mM on the neurally evoked twitch in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. A, B represent a slight twitch potentiation and gradual decrease in twitch amplitude. C represents a complete neuromuscular blockade.

## RESULTS

### Neuromuscular effect of pentobarbital

The effect of pentobarbital in the dose of 2,4,16 mM was studied in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. It was found that pentobarbital 2 mM caused a slight increase in twitch amplitude, followed by a gradual decrease in contractile response and finally a complete neuromuscular depression (Figure 1). High concentrations (4 mM and 16 mM) of pentobarbital also produced a complete neuromuscular blockade.

Similar effect of pentobarbital was observed in the sciatic nerve-gastrocnemius preparation in situ.



### Interaction of pentobarbital and neuromuscular blocking agents.

When pentobarbital 1 and 2 mM were added to the glass tissue bath containing d-tubocurarine, the percent twitch depression was significantly greater than control ( $p < 0.02$ , and  $p < 0.01$ ) as indicated in Table 1. In the presence of succinylcholine, the depressive effect of pentobarbital 2 mM on the muscle twitch was significantly increased as indicated in Table 2.

Pentobarbital 2 mM in the presence of hemicholinium ( $HC_3$ ), a drug which inhibits choline uptake and reduces acetylcholine synthesis (11), produce a complete neuromuscular depression whereas each drug alone did not produce this effect (Figure 2).

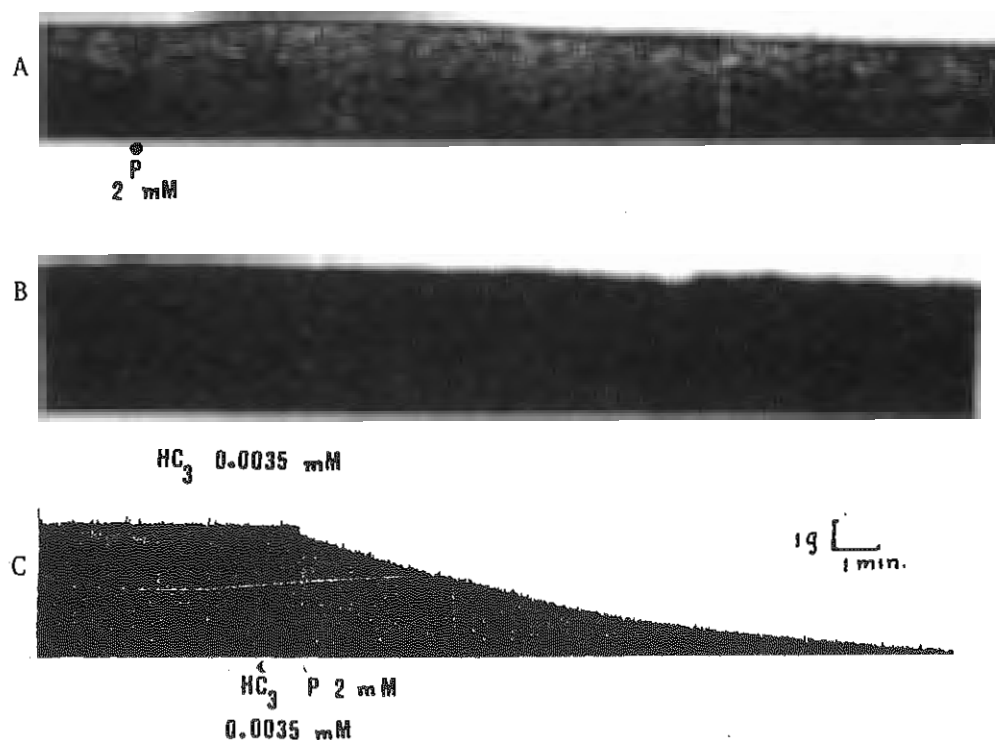


Figure 2. Synergistic effect of 2 mM pentobarbital (P), and 0.0035 mM hemicholinium ( $HC_3$ ) to produce neuromuscular blockade. A, B: a slight decrease in twitch amplitude produced by 2 mM pentobarbital, and 0.0035 mM  $HC_3$ ; C: synergistic effect of both drugs.

**Table 1** Comparison of the twitch depression produced by d-tubocurarine (d-Tc) and pentobarbital (1 mM. and 2 mM.) in the presence of d-tubocurarine in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation.

Dose of d-Tc (mM)	* Percent twitch depression produced by		
	d-Tc (control)	Pentobarbital 1 mM after d-Tc	Pentobarbital 2 mM after d-Tc
0.0008	12.6 ± 1.4	**63.8 ± 9.3	**82.0 ± 10.6
0.0016	70.1 ± 5.8	**90.4 ± 4.3	**97.6 ± 2.4

\* Mean of 6 observations at each dose. The twitch depression was measured at 10 minutes after adding d-Tc into the organ bath.

\*\* Significant difference from control ( p < 0.02).

**Table 2** Interaction of succinylcholine (SCh) and pentobarbital, 2 mM in producing twitch depression in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation.

Experiments	* Percent twitch depression produced by		
	SCh (0.005 mM) (control)	Pentobarbital (2 mM)	Pentobarbital (2 mM) after SCh
1	16.7	24.5	85.7
2	14.6	10.0	21.0
3	24.1	22.2	62.9
4	8.3	21.8	56.2
5	21.4	19.2	28.4
mean ± S.E.	17.0 ± 2.8	19.5 ± 5.6	** 50.8 ± 13.0

\* Twitch depression measured at 10 minutes after adding SCh into the organ bath.

\*\* Significant difference from control (p < 0.05)

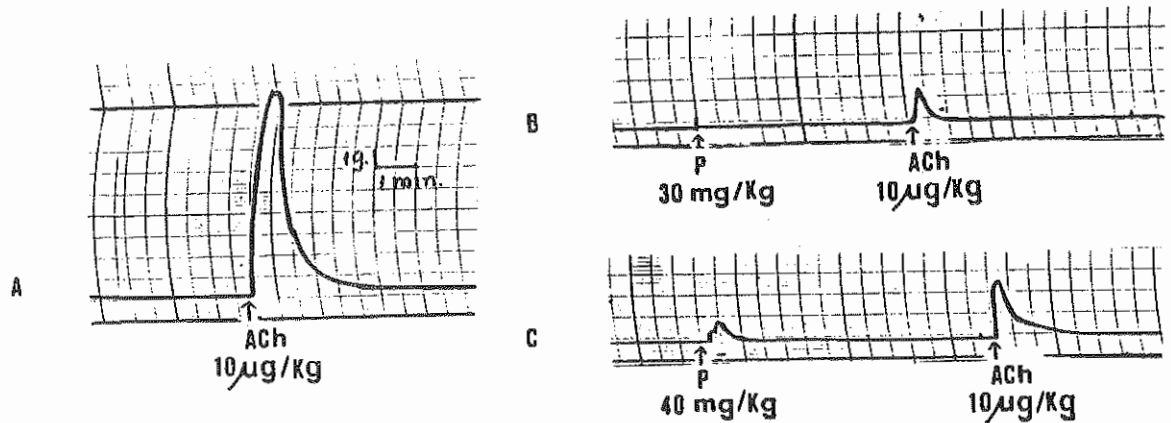


Figure 3. The effect of pentobarbital on ACh-contraction in the denervated rat gastrocnemius muscle preparation. A: control ACh-contraction, B and C: pentobarbital 30 and 40 mg/kg body weight suppressed the amplitude of ACh-contraction.

#### Effect of pentobarbital on acetylcholine contraction.

In the chronically denervated muscle, the muscle developed sensitivity to ACh (12,13). In this study, intra-arterial injection of ACh 10  $\mu\text{g/kg}$  body weight into chronically denervated rat produced amplitude of muscle contraction about 10 gm as indicated in Figure 3. Pentobarbital in the dose of 30 and 40 mg/kg body weight could abolish ACh-contraction.

#### Comparison of neurally evoked and directly evoked twitch produced by pentobarbital

After adding pentobarbital 2 mM and 4 mM into the tissue bath, the twitch depression of neurally evoked twitch was significantly greater than that of the directly evoked twitch ( $p < 0.05$ ) as shown in Figure 4. It was shown that the twitch depressive effect was primarily due to neuromuscular depression.

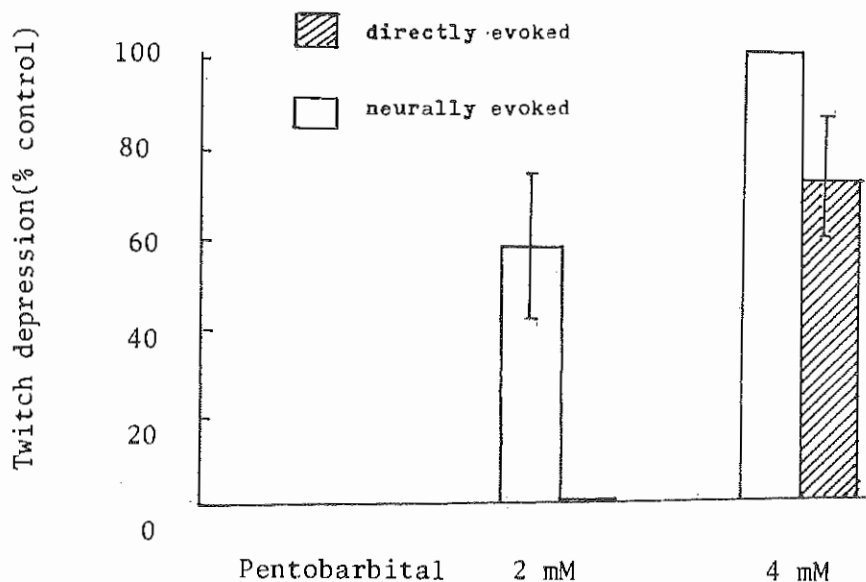


Figure 4. Comparison of neurally evoked (N) and directly evoked (D) twitch depression produced by various doses of pentobarbital at 20 minutes after adding the drug. Asterisk (\*) indicates significant difference between neurally evoked and directly-evoked twitch ( $p < 0.05$ ). Peak of each bar is mean of 6 observations  $\pm$  S.E.

#### DISCUSSION

Several doses of pentobarbital sodium were studied in both isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm and rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation in situ. It was found that pentobarbital in low dose initially produced a slight potentiation and followed by twitch depression, whereas in the high dose only twitch depression was observed. This twitch depression was enhanced by d-tubocurarine, succinylcholine and hemicholinium. Thus, the site of action of this effect may be at the neuromuscular synapse.

It is known that ACh or succinylcholine in low concentrations produce a slight twitch potentiation, and relatively high doses cause neuromuscular depression (14). In this study, it was shown that the

twitch depression produced by pentobarbital was preceded by a slight increase in twitch amplitude which may be considered to be a depolarizing blockade of succinylcholine type; the blockade was potentiated by succinylcholine but not neostigmine (see also 15).

Since the N-trimethylammonium center of the quaternary ammonium compounds seems to be responsible mainly for the interaction of a drug on nicotinic cholinergic receptor at motor endplate to produce direct depolarization like ACh (16, 17). Thus, direct depolarizing action of pentobarbital, which lacks such N-trimethylammonium center on its molecule, on cholinergic receptor is not likely.

ACh-contraction in chronically denervated muscle is a phenomenon indicating a postsynaptic action at neuromuscular synapse (18). The effect of a drug that altered contraction would be an evidence to elucidate possible site and mechanism of action at this synapse. In this study, pentobarbital suppressed ACh-contraction in chronically denervated rat-gastrocnemius muscle. The suppression of pentobarbital on this ACh action implicates the postsynaptic action of the drug. This postulation was in accordance with the work of Quilliam (3) that barbiturate could inhibit ACh-contraction in frog nerve-muscle preparation. In 1970, Adam et al (19) and Thomson and Turkanis (20) also reported that ACh contraction was decreased by barbiturates.

Some experimental results are not in agreement with the view of postsynaptic action of pentobarbital. Hubbard et al (21) and Ricker and Okamoto (22) reported that curare reduced the ACh release from motor nerve ending. In this study, neuromuscular depression by pentobarbital was markedly potentiated by hemicholinium, a drug that inhibits choline uptake to motor nerve terminal and finally leading to the reduction of ACh release (23). The finding that depressive effect of pentobarbital on neurally evoked twitch was significantly greater than that on directly evoked twitch also implicates presynaptic involvement in its action.

In conclusion, the evidence presented in this study supports the postsynaptic as the primary site of action of pentobarbital in producing twitch depression; this may be the result of membrane alterations and a decrease in sensitivity of the motor endplate to ACh. However, the presynaptic action, i.e. the reduction of ACh release from the motor nerve ending, can not be excluded.

#### ACKNOWLEDGEMENT

We thank the China Medical Board for supporting this work.

#### REFERENCES

1. Harvey, S.C. Hypnotics and Sedatives. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, edited by Gillman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. 6 th edn., pp.339-375, MacMillan Publishing Co., New York, 1980.
2. Gross, E.G. and S.C. Cullen. The effects of anesthetic agents on muscular contraction. J. Pharmacol. Exp. Ther. 78:358, 1943.
3. Quilliam, J.P. The action of hypnotic drug on frog skeletal muscle. Brit. J. Pharmac. Chem. Ther. 10:133, 1955.
4. Thesleff, S. The effect of anesthetic agents on skeletal muscle membrane. Acta Physiol. Scand. 37:335, 1956.
5. Riker, W.F. Jr., Werner G., Robert, J. and Kuperman, A.S. Pharmacological evidence for the existence of a presynaptic event in neuromuscular transmission. J. Pharmacol. Exp. Ther. 125:150, 1959.
6. Seyama, I. and Narahashi, T. Mechanism of blockade of neuromuscular transmission by pentobarbital. J. Pharmacol. Exp. Ther. 192:95, 1975.
7. Bulbring, E. Observations on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. Brit. J. Pharmacol. 1:38, 1946.



8. Ridditid, W. and Apisariyakul, A. The neuromuscular blocking effect of Kloi (*Dioscorea* sp., *Dioscoreaceae*). *Chiang Mai Med. Bull.* 17:63, 1973.
9. Eyzaguirre, C. *Physiology of the Nervous System*. pp. 199-200, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1969.
10. Apisariyakul, A. The Study of Action of Pentobarbital on Neuromuscular Synapse. Final Report Submitted to China Medical Board of New York, Inc. 1982.
11. Birks R.J. and MacIntosh, F.C. Acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion. *Can. J. Biochem. Physiol.* 39:787, 1961.
12. Axelsson, J. and Thesleff, S. Study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J. Physiol.* 51:178, 1959.
13. Colquhoun, D. Mechanisms of drug action at the voluntary muscle endplate. *Ann. Rev. Pharmacol.* 15:309, 1975.
14. Koelle, G.B. Neuromuscular blocking agents. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, edited by Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. 5 th edn., pp.575, MacMillan Publishing Co., New York, 1975.
15. Apisariyakul, A. The effect of pentobarbital on neuromuscular junction in the rat. Abstract: Eight International Congress of Pharmacology, Japan. July 19-24, 1981.
16. Werner, G. and Kuperman, A.S. Actions of the neuromuscular junction. In: *Cholinesterase and Anticholinesterase Agents*. edited by Koelle, G.B. *Handb. Exp. Pharmacol.* suppl. 15; p.570, Springer-Verlag, Heidelberg, 1963.
17. Waud, D.R. and Waud, B.E. Agents acting at the neuromuscular junction and centrally acting muscle relaxants. In: *Drill's Pharmacology in Medicine*, edited by Dipalma, J.R. 4 th edn, p.735, Mc.Graw-Hill New York, 1971.
18. Thesleff, B. The mode of neuromuscular block caused by acetylcholine, nicotine, decamethonium and succinylcholine. *Acta Physiol. Scand.* 34:218, 1955.

19. Adam. P.R. Cash, H.C. and Quilliam, J.P. Extrinsic and intrinsic acetylcholine and barbiturate effect on frog skeletal muscle. Brit. J. Pharmacol. 40:552, 1970.
20. Thomson, T.D., Turkanis, S.A. Barbiturate-induced transmitter release at a frog neuromuscular junction. Brit. J. Pharmacol. 48:48, 1973.
21. Hubbard, A. Mechanism of transmitter release. Prog. Biophys. Mol. Biol. 21:33, 1970.
22. Riker, W.F. Jr. and Okamoto, M. Pharmacology of nerve terminal. Ann. Rev. Pharmacol. 9:173, 1969.
23. Taylor, P. Neuromuscular blocking agents. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. edited by Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. 6 th edn., pp.230. MacMillan Publishing Co., New York, 1980.

## วารสารเภสัชวิทยา

วารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ตีพิมพ์ทุก 3 เดือน

ท่านสมาชิกทุกท่านเป็นเจ้าของวารสาร โปรดช่วยกันเสริมสร้างวารสารของเราให้ได้มาตรฐาน เพื่อเป็นผลงานและชื่อเสียงของสมาคมโดยส่วนรวม วารสารจะมีประโยชน์ต่อสมาชิกเพียงใด ขึ้นอยู่กับความร่วมมือจากท่าน วิชาเภสัชวิทยาและนักเภสัชวิทยาจะมีประโยชน์ต่อสังคมเพียงใด ขึ้นอยู่กับการกระทำของเราทุกคน

โปรดส่งบทความทางวิชาการ ข้อเสนอแนะ หรือข้อคิดเห็น อันจะเป็นประโยชน์ต่อการจัดทำวารสาร มาถึงคณะบรรณาธิการได้ตลอดเวลา สำหรับท่านที่ต้องการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โปรดอ่าน "คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร" เพื่อที่เรื่องของท่านจะได้รับ การตีพิมพ์โดยเร็ว เรื่องที่ได้รับจะผ่านการพิจารณาของคณะบรรณาธิการอย่างน้อยสองท่าน และจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบภายใน 1 เดือน ถึงการรับตีพิมพ์ และ/หรือ ข้อควรแก้ไข

# อภินันทนาการ

จาก

บริษัท ไทยแจแปน ดิสทริบิวเตอร์ จำกัด

อาคาร D.T.C.

176 ซอยพงษ์เวชอนุสรณ์ ถนนสุขุมวิท 64 พระโขนง กทม.

โทร. 3111371 - 6



## Calfermin-c

*Anti Anemic Agent  
with Ferrous Fumarate*

DISTRIBUTED BY  
**THAI JAPAN DISTRIBUTORS CO.,LTD.**

176 Soi 64 ( Pongvej Anusorn ), Sukhumvit Rd.,  
Bangchak, Phrakhanong, Bangkok. Tel. 3111371-6

REVIEW ARTICLE

## ADVERSE EFFECTS OF ANTIMICROBIAL DRUGS

Noppamars Wongwitdecha

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

### SUMMARY

All antimicrobial drugs may produce adverse and allergic reaction. These reactions are usually minor, but occasionally, they can be serious and even life-threatening. However, they can often be prevented or minimized by an understanding of how they arise. Antimicrobial drugs may adversely affect the host directly or indirectly. Direct adverse effects are related to the dose and duration of drug therapy, and can often be correlated to their degree of selective toxicity. Organ specific toxicity of drugs recognized as one of serious drug problems. This type of toxicity is known to affect the ear, eye, liver, heart, blood, bone marrow, and so on. Antimicrobial drugs are one of the most common drug groups that cause hypersensitivity reactions. The penicillins are most often responsible for these reactions with sulfonamides rank the second. Penicillin allergy is important which can be anaphylaxis in highly sensitive patients. It is necessary for the physicians to be aware of the adverse reactions which may occur following antimicrobial chemotherapy, and must know how to manage them.

Adverse drug reactions can be conveniently categorised as dose-related, genetically-determined (idiosyncratic) and allergic. In addition, drugs can exert carcinogenic and dysmorphogenic effects, while tolerance and dependence can also be regarded as adverse effects(1).

Adverse reactions to antimicrobial drugs are best considered in relation to the various compounds prescribed. All antimicrobial drugs may produce adverse and allergic reactions. These reactions can often be prevented or minimized by an understanding of how they arise:

this may be related to the particular agent, to increase patient susceptibility or to interactions with other drugs (2,3). The potentially life-threatening reactions which should be familiar to clinicians are shown in Table 1.

Table 1. Potentially life-threatening adverse reactions with antimicrobial drugs.

Adverse reactions	Antimicrobial drugs
Anaphylactic reactions	Penicillins, Cephalosporins
Blood dyscrasias	Chloramphenicol, Co-trimoxazole
Pseudomembranous colitis	Clindamycin, Lincomycin, Cephalosporins, Ampicillin, Amoxycillin
Renal failure	Cephaloridine (high doses) Tetracyclines (except doxycycline) Aminoglycosides (dose-related) Co-trimoxazole
Pulmonary fibrosis	Nitrofurantoin
Encephalopathy	Penicillins (high doses)
Liver failure	Tetracycline, Oxacillin, Isoniazid

Antimicrobial agents may adversely affect the host either directly or indirectly (4,6). Direct adverse effects are related to the dose and duration of the drug therapy. The direct toxic effects of antimicrobial agents can often be correlated to their degree of selective toxicity. Indirect toxicity may result from

a) induction of an allergic or hypersensitivity reaction in which components of the immune system (antibody, activated cells complement) mediate damage to host tissues,

b) alteration of the ecological balance of the normal microbial flora which facilitates superinfection or impairs epithelial physiology or nutrition (5,6).

### DIRECT ADVERSE EFFECTS

Organ specific toxicity of drugs is recognized to be a serious problem. This type of toxicity is known to affect the eye, liver, kidney, heart, blood, and bone marrow, as well as the ear.

#### 1. Ototoxicity

There are many different classes of drugs reported to produce ototoxicity, and the effect ranges from production of permanent deafness to temporary tinnitus (7,8). The drugs that are most well-known in this regard are the aminoglycosides, quinine and related antimalarials (Table 2).

Table 2. Antimicrobial drugs reported to produce tinnitus.

---

Ampicillin	Kanamycin
Amikacin	Minocycline
Chloroquine	Neomycin
Clindamycin	Quinidine
Doxycycline	Streptomycin
Erythromycin	Tobramycin
Gentamicin	Vancomycin
Hydroxychloroquine	Viomycin

---

All aminoglycosides are ototoxic: some principally affect auditory function while others damage the vestibular apparatus (Table 3) (13). Ototoxicity occurs in approximately 2% of treated patients and results from rather selective destruction of the sensory hair cells of the organ of Corti (7). The most sensitive cells are those in the basal turn of the cochlea because high frequency sounds are processed in this region. The initial hearing loss involves high frequency sound. The hair cells are incapable of regeneration so that the ototoxicity is permanent. In general the magnitude of the ototoxicity is related to



Table 3. Toxic effects of some aminoglycosides upon the vestibular and auditory components of the eighth cranial nerve.

Aminoglycoside	Vestibular toxicity	Auditory toxicity
Streptomycin	++++	+
Dihydrostreptomycin	++	+++++
Kanamycin	+	++++
Neomycin	+	+++++
Gentamicin	+++	+
Tobramycin	++	+
Amikacin	+	++

+ Mildly toxic

+++++ Highly toxic

both the daily dosage and the duration of therapy. Impaired renal function is the most important determinant of ototoxicity (8,10,12,14,15).

Aminoglycoside ototoxicity is common in the very young, the elderly, those with pre-existing renal insufficiency or hearing loss, and in those who have previously received multiple courses of aminoglycosides. It may also be potentiated by simultaneous therapy with diuretics furosemide and ethacrynic acid, these drugs should be avoided whenever possible in patients receiving aminoglycosides (10,12,16).

Ototoxicity is also occasionally associated with erythromycin and ampicillin in very high dosage. Minocycline has been reported to produce temporary unsteadiness. Quinidine and other antimalarial drugs such as chloroquine and hydroxychloroquine can produce hearing loss and tinnitus. Other drugs such as nitrogen mustard, 6-aminonicotinamide, viomycin and vancomycin have been reported to produce permanent ototoxicity(7).

## 2. Nephrotoxicity

Nephrotoxicity is a serious clinical problem and its incidence is probably increasing. Many antimicrobial drugs may impair kidney function or may damage renal tissues, or both (Table 4). Examples include the sulfonamides, aminoglycosides, amphotericin B, polymyxins, tetracyclines, cephalosporins, and penicillins. Nephrotoxicity of cephaloridine, the polymyxins, and the aminoglycosides has received the greatest attention recently.

Table 4     Antimicrobial drugs reported to impair kidney function.

---

Aminoglycosides	Polymyxins
Amphotericin B	Rifampicin
Bacitracin	Sulphonamides
Cephaloridine	Tetracyclines (outdated)
Cephalothin	Vancomycin
Penicillins (high doses)	

---

Sulphonamides were the first antimicrobial agents incriminated as the cause of nephrotoxicity. Precipitation of crystals of sulphonamides with low water solubility produced haematuria and sometimes renal failure (17).

Cephaloridine and cephalothin are both nephrotoxic; cephaloridine is about six times more toxic than cephalothin. Cephaloridine produces renal tubular cell damage with subsequent necrosis; the nephrotoxicity is dose-related and is likely to occur when more than 6 g/day of the antibiotic is given to the patients with normal renal function. However, in patients with renal failure smaller doses may be nephrotoxic (14,15,17). Administration of probenecid to animals appears to protect against the nephrotoxicity of cephaloridine (18). Potent diuretics such as furosemide and ethacrynic acid, and the amino-

glycosides have potentiated the nephrotoxicity of these drugs. Other cephalosporins such as cefuroxime, cephamandole and cefoxitin seem to be free of nephrotoxic effects in man (4,17).

The aminoglycosides, including streptomycin, kanamycin, neomycin, gentamicin, tobramycin, and amikacin, are potentially nephrotoxic, and this may occur in up to 20% of patients treated (2). The nephrotoxicity of the aminoglycosides is generally dose-related and reversible, and rarely fatal (3,4). The proximal tubular cells appear to be the primary site of the damage. The drug enters the cells by active reabsorption and is concentrated in the lysosomes 10 to 20 times more than in the serum. The drugs affect several functions, including glomerular filtration, proximal tubular reabsorption and concentrating ability, as well as causing tubular proteinuria, enzymuria, and electrolyte disturbances. The concentration of the aminoglycoside in renal tissue appears to correlate with the severity of kidney damage (12).

The nephrotoxicity of the aminoglycosides is most likely to become clinically important in the presence of hypovolaemia, increasing age, underlying renal functional impairment, and exposure to other nephrotoxic substances, e.g., other aminoglycosides, cephalothin, and frusemide (10,12,17).

The polymyxins B and E (colistin) caused a dose-related impairment of renal function, proximal tubular damage, and acute tubular necrosis (4,19). Tetracyclines, apart from doxycycline and minocycline, may exacerbate uraemia and should be avoided in patients with renal impairment. There is the rare reversible Fanconi-like proximal tubule syndrome attributed to a degradation product of tetracycline, anhydro-4-epitetracycline. Acute renal failure in association with liver failure has been reported in pregnant or postpartum women given large doses of tetracycline intravenously (17). Nephrotoxic effects are related to the dose and severity of pre-existing renal dysfunction, and are probably due to the antianabolic effects of tetracyclines. Doxycycline is

probably the only tetracycline which may be administered to elderly or dehydrated patients since it is reported not to accumulate in patients with renal insufficiency (2).

Very occasionally interstitial nephritis with proteinuria, haematuria, pyrexia and eosinophilia occurs during treatment with high doses of the penicillins and renal tubular damage may complicate therapy with rifampicin (2).

### 3. Neuromuscular blockade

Four major groups of antibiotics are capable of inducing neuromuscular blockade in humans. These include (a) the aminoglycosides-streptomycin, neomycin, kanamycin, gentamicin and tobramycin; (b) the polymyxins-colistin and polymyxin B, (c) the tetracyclines-oxytetracy-

Table 5 General features of antimicrobial-induced neuromuscular blockade.

	Aminoglycosides	Polymyxins	Tetracyclines	Linco-samides
1. Presynaptic effect	+	possible	-	+
2. Postsynaptic effect	+	+++	+	+
3. Effect on neuromuscular blocking activity of:				
Competitive drugs	potentiate	potentiate	potentiate	potentiate
Depolarizing drugs	potentiate	potentiate	-	-
4. Reversibility of antimicrobial-induced blockade by				
Calcium	complete	inconsistent	inconsistent	-
Anticholin-esterase	inconsistent	inconsistent (may augment)	inconsistent	partial (may augment)

cline; and (d) the lincosamides-lincomycin and clindamycin. Table 5 summarizes the general features of the neuromuscular blockade induced by the four groups of antibiotics. These episodes of antibiotic-induced blockade almost always have been associated with concomitant use of other neuromuscular depressants or local instillation of the antibiotics or both. They have also tended to occur more frequently in patients with preexisting neuromuscular disease or serum electrolyte imbalance. All four drug groups appear to potentiate the effects of competitive neuromuscular blocking agents (4).

The aminoglycosides can produce paralysis from neuromuscular block and may lead to respiratory paralysis. In "competitive hypothesis", Brazil and Prado - Franceschi states that aminoglycosides, like magnesium, compete with calcium ions and thus inhibit the presynaptic release of acetylcholine (ACh). They also decrease the sensitivity of the motor end plate to the depolarizing action of ACh, and have a depressant effect on denervated muscle which, unlike the presynaptic effect, is enhanced by calcium (20,21).

The relative pre-and postjunctional effects of the aminoglycosides vary with the drug employed, the concentrations of the drugs and ionized calcium, and the type of the muscle preparation studied. A low concentration of ionized calcium has been shown to potentiate the presynaptic block without affecting the postsynaptic block. In contrast, high concentrations of ionized calcium decrease the presynaptic component, but enhance or not affect the postsynaptic component (21-24).

Both the pre-and postsynaptic components of aminoglycoside-induced blockade appear to depend upon a drug-membrane interaction which affects the passage of positive ions through the membrane. The aminoglycosides, acting at a superficial site, decrease total calcium uptake and increase calcium efflux. These effects appear to result from decreased binding of free calcium coupled with displacement of bound calcium (21,25-28).

Polymyxins are the most potent neuromuscular blockers among the antibiotics. The primary effect of the polymyxins is to decrease the motor end plate sensitivity to ACh. They also produce a local anesthetic effect equivalent to lidocaine on desheathed nerves, and depress the response of muscle to direct stimulation (21,29).

Tetracyclines decrease the response of the motor end plate to ACh without affecting either presynaptic release of ACh or muscle response to direct stimulation. Chelation of calcium had been proposed as a possible mechanism for tetracycline-induced blockade (21,29-32).

The predominant effect of lincosamides on neuromuscular functions appears to vary with the concentration employed. The two lincosamide, lincomycin and clindamycin, vary in their abilities to produce certain effects. Lincomycin at low concentrations had a nerve terminal stimulatory effect as reflected by an increase in miniature end plate potential frequency (33). At moderate concentrations, lincomycin had depressant pre-and postsynaptic effects as shown by decreased ACh release, depressed miniature end plate potential amplitude, and decreased end plate sensitivity to directly applied ACh (33). At high concentration, lincomycin depressed muscle response to direct stimulation (34). Similar concentration-dependent effects were seen with clindamycin. It also produced a local anesthetic effect on desheathed nerve that was not observed with lincomycin (34).

#### 4. Neurological toxicity

##### A.CNS toxicity

Neurotoxicity has been observed following the use of almost any penicillins; Most of the toxicity has been manifested as seizure disorder. Toxicity almost invariably has been associated with the very high serum levels following "massive" doses of the drug or continued administration of usual doses to patients with renal failure (6,35).

Isoniazid may produce a variety of dose-related effects on the peripheral and central nervous systems (36,37). Occasionally,



patients develop symptoms of excitability, which may range from mild euphoria, irritability to generalized seizure activity in patients with overdosage of isoniazid (36-38 ).

Cycloserine may also produce toxicity on the CNS similar to that of isoniazid (37,39); these include dizziness, headache, slurred speech, tremor, insomnia, and also potentially serious episodes of depression, anxiety and psychosis. These symptoms usually disappear rapidly when the drug is stopped. It should not be given to patients with a history of epilepsy or psychiatric disease. Cycloserine-induced seizures may also be prevented or ameliorated by administration of large doses of pyridoxine (37,39).

#### B. Encephalopathy

When penicillin, polymyxin, or amphotericin B is injected intrathecally toxic side effects are observed (2). Penicillin may cause arachnoiditis and encephalopathy. Amphotericin B may induce vision, impairment, paresthesias, and nerve palsy (foot drop). Polymyxin B can give rise to meningeal irritation (2).

#### C. Optic neuritis

The major toxicity of ethambutol is optic neuritis, first manifested by loss of ability to perceive green color followed by diminution of visual acuity. All patients should have regular (monthly) tests of visual acuity and green color vision (6,37).

Chloramphenicol may induce optic neuritis, especially in children with mucoviscidosis who have been treated for prolonged periods. Retinal ganglion cells are lost symmetrically and optic nerve fibers may degenerate. Administration of large doses of B-complex vitamins may reverse the neuritis despite continuation of chloramphenicol (6).

#### D. Peripheral neuritis

Peripheral neuropathies are generally associated with high

dose and/ or long term therapy of some drugs to patients with renal impairment. The effects are usually reversible. Isoniazid occasionally causes a peripheral neuropathy or pellagra-like syndrome. The isoniazid - induced peripheral neuritis may be prevented or reversed by administration of pyridoxine (37).

### 5. Hepatotoxicity

Many antimicrobial drugs can cause hepatitis. In general, hepatotoxicity is most frequently encountered among those drugs that are metabolized or excreted by the liver. Examples include isoniazid, rifampin, erythromycin estolate, tetracycline, novobiocin, nitrofurantoin and sulphonamides.

Jaundice has been reported during treatment with rifampicin, sulphonamides and nitrofurantoin; if it develops the drug should be stopped immediately (2),

Isoniazid has been shown to cause liver function abnormalities (10% to 20% of patients) and hepatitis (40,41). The risk of hepatitis is age related; the risk is eight times greater for patients over 65 years of age than for those under 25 (0.3% vs 2.3%). (40,42). Clinically, isoniazid-induced hepatitis resembles viral hepatitis; the onset usually begins during the first 3 months isoniazid administration. The mortality of overt isoniazid-associated hepatitis is relatively high (12.3%), (38).

Erythromycin estolate and nitrofurantoin can produce hepatic cholestasis with pyrexia and eosinophilia (43,45). With erythromycin this syndrome seems to occur only when the course of treatment exceeds 10-14 days (2),

Tetracyclines may be injurious to the liver when administered in large doses orally or parenterally, especially when given intravenously. Care should be taken with the uses of tetracyclines in patients with liver disease as acute liver failure has reported with this group

of antibiotics principally in association with intravenous administration during pregnancy or renal failure (3).

#### 6. Gastrointestinal toxicity

Almost all antimicrobial agents have been implicated as cause of annoying but seldom life-threatening reactions such as nausea, vomiting, diarrhea and intestinal cramping. These reactions are usually dose-related and occur more frequently when a drug is administered orally (46).

##### A. Malabsorption

Malabsorption has been reported following oral administration of a variety of broad-spectrum antimicrobial agents, usually in high doses or for prolonged periods, or both (46,47). When given by mouth, the aminoglycosides, especially neomycin and paromomycin, can interfere with intestinal function and produce malabsorption of fat, protein, carbohydrate, cholesterol, carotene, glucose, lactose, sodium, calcium, iron, and cyanocobalamin (47).

##### B. Pseudomembranous colitis

Pseudomembranous colitis is characterized by watery diarrhea, abdominal pain, and fever. Stools contain mucus and leukocytes. Colonoscopy shows colonic and small-bowel mucosal inflammation, usually without ulceration. Pseudomembranous colitis may be a severe and potentially life-threatening complication of antimicrobial therapy (48). Clindamycin, lincomycin, ampicillin, tetracyclines, and chloramphenicol have been implicated in this toxicity (4). Antibiotic-associated pseudomembranous colitis is now known to result from colonization of the gut by a toxin-producing anaerobe, *Clostridium difficile*, but the mechanism by which antibiotic therapy induces overgrowth and toxin production by this organism is uncertain (49-51).

Pseudomembranous colitis may occur up to several weeks after chemotherapy and its incidence after clindamycin treatment is about 3 to 30% of patients (52). Oral therapy, increased age, and severe

underlying disease may promote the development of clindamycin-associated colitis. Treatment consists of discontinuation of clindamycin therapy and administration of fluids intravenously. Clindamycin-associated colitis occur frequently enough and is so serious that use of the drug should be restricted to patients with serious anaerobic infections outside the CNS and to patients with severe gram-positive infections who are allergic to penicillin and cephalosporin (52).

#### 7. Cutaneous toxicity

A variety of cutaneous reactions have been associated with the use of antimicrobial agents. Most of these have been linked convincingly to host-mediated hypersensitivity to the drug administered. Three groups of reactions may be mediated by other mechanisms: phototoxicity, flushing, and many of the rashes resulting from the use of ampicillin.

Phototoxic reaction may occur following the use of nalidixic acid, the sulfonamides and the tetracyclines, especially demethylchlorotetracycline and doxycycline (53,56). The clinical spectrum of the reactions ranges from mild paresthesias and abnormal sunburn to severe bullous eruptions with or without onycholysis and pigmentation of the nails. The reaction is precipitated by light in the ultraviolet spectrum (6).

Occasional patients given the polymyxins (polymyxin B or colistin) develop annoying, but seldom severe, flushing and other subjective side effects suggestive of histamine release (57). Many of these effects appear to have been ameliorated by administration of antihistamines (57).

The rate of development of skin rashes is generally greater for patients given ampicillin than for patients given other penicillins. (58). The disparity in rates is even more pronounced for patients with underlying infectious mononucleosis (59-61).

#### 8. Pulmonary toxicity

The sulphonamides and nitrofurantoin can be associated with pulmonary eosinophilia. The condition is normally reversible but after repeated courses of nitrofurantoin, pulmonary fibrosis may develop, accompanied in some cases by hepatotoxicity and autoimmune antibody production (2).

#### 9. Haematological toxicity

Chloramphenicol is probably better known for these adverse effects than any other antibiotics. It may cause serious and even fatal blood dyscrasias such as aplastic anaemia, thrombocytopenia and agranulocytosis (62). This drug should be used under strict medical supervision, preferably in the hospital as a last resort in the management of infections. Blood dyscrasias reported with co-trimoxazole include a anaemia (aplastic and haemolytic). Thrombocytopenia has been reported most frequently but resulted in very few deaths. Pancytopenia, agranulocytosis and granulocytopenia have occasionally been reported (3).

Aplastic anemia : drug-induced aplastic anemia has a mortality of over 50%. The reaction is not related to total dosage unlike the dose-related and usually reversible neutropenia or thrombocytopenia. It is also unrelated to duration or route of administration, and usually begins weeks or months after treatment (62). Aplastic anaemia following chloramphenicol appears to be more common in patients suffering from viral hepatitis (63). Other antimicrobial drugs which can cause this reaction include co-trimoxazole, the sulphonamides, benzylpenicillin, ampicillin and the tetracyclines (64).

Haemolytic anaemia associated with the administration of sulphonamides, nitrofurantoin, nalidixic acid, chloramphenicol and primaquine, are frequently the result of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Probenecid and trimethoprim can produce a similar condition. Since trimethoprim may not be given during pregnancy, early lactation or in patients with megaloblastic bone marrow (2).

Chloramphenicol, sulfonamides, novobiocin and polymyxins can cause leukopenia. If leukopenia is the result of direct toxicity, recovery will follow either reduction in dose or cessation of administration. However, leukopenia may be a warning sign of agranulocytosis. Because agranulocytosis is apparently an adverse reaction of hypersensitivity and it may be irreversible, the inciting drug must be discontinued (2).

Co-trimoxazole is now the most common cause of neutropenia and penicillins have also implicated in this toxicity. Sulfonamides are commonly responsible for thrombocytopenia. The cephalosporins and also rifampicin may induce platelet antibodies which can lead to thrombocytopenia (2).

#### 10. Miscellaneous : adverse effects on bone and teeth formation

Deposition of tetracycline- $\text{Ca}^{++}$  complexes in deciduous and permanent teeth causes discoloration, enamel hypoplasia and reduced mineralisation. Tetracyclines are also deposited in calcifying areas of the nails and bones. Thus administration of tetracyclines should be avoided during pregnancy and the first decade of life (3).

### INDIRECT TOXICITY

#### 1. Hypersensitivity or allergic reaction

Antimicrobial drug are one of the most common drug groups that cause hypersensitivity reactions (Table 6). Allergic reaction to antibiotic accounts for a small proportion (6%) of adverse drug reactions in hospitalized (52,65). The penicillins (including the semisynthetic beta-lactamase-resistant agents and ampicillin) are most often responsible for allergic reaction and then followed by the sulfonamides (including trimethoprim-sulfamethoxazole) and the cephalosporins. Aminoglycosides and tetracyclines cause allergic reaction much less



Table 6 Example of allergic drug reactions.

Type	Drugs
Anaphylaxis	Penicillins > Cephalosporins
Serum sickness	Penicillins, Sulfonamides
Immune haemolytic anaemia	Penicillin, Sulfonamides, Cephalothin, Rifampicin, Isoniazid, PAS, Quinidine
Immune thrombocytopenia	Quinidine, Sulfonamides, Rifampicin
Cutaneous and systemic vasculitis	Penicillins, Sulfonamides, Tetracyclines, Isoniazid
Drug fever	Penicillins, Cephalosporins, Amphotericin B, PAS, Quinidine
Interstitial nephritis	Methicillin > other penicillins
Hepatitis	PAS, Sulfonamides

frequently (52,66). Penicillin allergy is important; all of the penicillins including ampicillin, can produce anaphylaxis in truly allergic patients.

In 0.05% of the patients treated there is an immediate reaction (IgE mediated) producing anaphylaxis. In other patients there is a delayed reaction (IgG mediated) producing type 3 reactions such as serum sickness or erythema nodosum. Cephalosporins can produce similar reactions and up to 10% of penicillin-allergic patients will also be hypersensitive to the cephalosporins (2).

Persons with history of reaction to certain antibiotic or class of antibiotics are particularly prone to antibiotic allergy. Adults in general are more susceptible than children. There is no difference between males and females in frequency of allergic react-

ions. Oral administration appears to be less sensitizing than is parenteral administration. Topical use is definitely associated with a high frequency of sensitization and should be avoided (52).

Because IgE antibodies fix to skin, the likelihood of an immediate or accelerated reaction can be evaluated by skin testing. Skin testing is most useful in detecting penicillin allergy; its use in detecting sensitivity to other antibiotics is less well standardized. Skin tests for penicillin allergy may be falsely negative if patients are taking antihistamines or sympathomimetic amines or have recently had an anaphylactic reaction.

Antihistamines are of some value in relieving the pruritus of the skin eruptions that result from sensitization (67). They are without effect, however, on most of the other manifestations of hypersensitivity. If these become severe, the use of corticosteroids may be helpful, but the administration of such agents in the presence of active infection may be dangerous and should be avoided. Epinephrine is the drug of choice for acute anaphylactic reactions.

## 2. Biological and metabolic alterations in the host

This includes alterations in normal microbial flora, superinfections and interference with nutritional state of the host. Several factors have been found to play a role in the pathogenesis of superinfections. These are : 1) age under 3 years, 2) the presence of acute or chronic pulmonary disease other than tuberculosis, and 3) the spectrum of antibacterial activity of single or combined drugs. The more "broad" the effect of an antibiotic on micro-organisms, the greater is the possibility that a single component of the normal microflora will predominate and produce infection. Thus, the incidence of superinfection is lowest with penicillin G and highest with the tetracyclines and chloramphenicol and with mixture of broad-spectrum antibiotics.

The proper management of superinfections involves :

1. immediate discontinuation of the drug being given.
2. culture of the suspected infected area.
3. administration of an antimicrobial agent effective against the new offending organism.

#### CONCLUSION

Antimicrobial drugs are comparatively safe compounds. However, all of them may produce adverse effects which are usually minor, but occasionally they can be serious and even life-threatening. It is necessary for physicians to be aware of the reactions which may occur, and to know how to manage them. Clinicians must concern themselves not only with selection of appropriate antimicrobials but also with the adverse reactions that can result from their use.

#### REFERENCES

1. Grygiel, J.J. and Birkett, D.J. Pharmacological basis of adverse drugs effects. Med. Prog. 7: 51-61, 1980.
2. Ball, P. Toxicity of antibacterial agents. Med. Internat. 103-105, 1981.
3. Jones, J. and McDonald, P.J. Antibacterial drugs : Important adverse reaction and interactions. Med. Prog. 8: 49-56, 1981.
4. Sanders, W.E. and Sanders, C.C. Toxicity of antibacterial agents : Mechanism of action on mammalian cells. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19: 53-83, 1979.
5. Parker, C.W. Drug allergy. N. Engl. J. Med. 292 : 511-514, 1975.
6. Weninstein, L. and Weinstein, A.J. The pathophysiology and pathoanatomy of reactions to antimicrobial agents. Adv. Intern. Med. 19 : 109-134, 1974.

7. Brummett, R.E. Drug-induces ototoxicity. *Drugs* 19 : 412-428, 1980.
8. Brown, R.D. and Feldman, A.M. Pharmacology of hearing and ototoxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18 : 233-252, 1978.
9. Symonds, J.M. Aminoglycoside ototoxicity. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 : 199-201, 1972.
10. Wongwitdecha, N. Aminoglycosides. *Thai J. Pharm. Sci.* 5 : 47, 1980.
11. Lerner, S.A., Seligsohn, R. and Matz, G.J. Comparative clinical studies of ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin and gentamicin. *Am. J. Med.* 62 : 919, 1977.
12. Bailey, R.R. The aminoglycosides. *Drugs* 22 : 321-327, 1981.
13. Gregory, D. and Hirschman, J.V. Prudent use of the aminoglycosides. *Postgrad Med.* 64 : 97-104, 1978.
14. Reidenberg, M.M. and Drayer, D.E. Drug therapy in renal failure. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20 : 45-54, 1980.
15. Chennavasin P. and Brater, D.C. Nomograms for drug use in renal disease. *Clin. Pharmacokinet.* 6 : 193-214, 1981.
16. Brummett, R.E., Brown, R.T. and Himes, D.L. Quatitative relationships of the ototoxicity interaction of kanamycin and ethacrynic acid. *Arch. Otolaryngol.* 105 : 240-246, 1979.
17. Curtis, J.R. Drug-induces renal disease. *Drugs.* 18 : 377-391, 1979.
18. Tune, B.M., Wu, K.Y., and Kempson, R.L. Inhibition of transport and prevention of toxicity of cephaloridine in the kidney. Dose-responsiveness of the rabbit and guinea pig to probenecid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 202, 466-471, 1977.
19. Appel, G.B., and Neu, H.C. The nephrotoxicity of antimicrobial agents. *N. Engl. J. Med.* 296: 663-670, 1977.
20. Vital Brazil, O., and Prado-Franceschi, J. The nature of the neuromuscular block produced by neomycin and gentamicin. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.* 179 : 78-85, 1969.
21. Pitttinger, C., and Adamson, R. Antibiotic blockade of neuromuscular function. *Ann. Rev. Pharmacol.* 12, 169-184, 1972.

22. Wright, J.M. and Collier, B. The effects of neomycin upon transmitter release and action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 200 : 576-587, 1977.
23. Elmqvist, D., and Josefsson, J.O. The nature of the neuromuscular block produced by neomycin. *Acta Physiol. Scand.* 54 : 105-110, 1962.
24. Dretchen, K.L. Sokoll, M.D., Gerais, S.D., and Long, J.P. Relative effects of streptomycin on motor nerve terminal and endplate. *Eur. J. Pharmacol.* 22 : 10-16, 1973.
25. Onodera, K., and Takeuchi, A. Inhibitory effect of streptomycin and related antibiotics on the glutamate receptor of the crayfish neuromuscular junction. *Neuropharmacology* 16 : 171-177, 1977.
26. Adama, H.R., Goodman, F.R., Lupean, V.A., and Weiss, G.B. Effects of neomycin tension and  $^{45}\text{Ca}$  movements in rabbit aortic smooth muscle. *Life Sci.* 12: 273-287, 1973.
27. Goodman, F.R., Weiss, G.B., and Adams, H.R. Alterations by neomycin of  $^{45}\text{Ca}$  movements and contractile responses in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 188:427-480, 1974.
28. Fairhurst, A.S., and Marcini, J. Aminoglycoside-  $\text{Ca}^{++}$  interactions in skeletal muscle preparations *Life Sci.* 16:1321-1330, 1975.
29. Wright, J.M., and Collier, B. The site of the neuromuscular block produced by polymyxin B and rolitetracycline. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 54:926-936, 1976.
30. Singh, Y.N., Marshall, I.G., and Harvey, A.L. Reversal of antibiotic-induced muscle paralysis by 3,4-diaminopyridine. *J. Pharm. Pharmacol.* 30:249-250, 1978.
31. Bezzi, G., and Gessa, G.L. Influence of antibiotics on the neuromuscular transmission in mammals. *Antibiot. Chemother.* 11:710-714, 1961.
32. Bowen, J.M. Influence of induced hypermagnesemia and hypocalcemia on neuromuscular blocking property of oxytetracycline in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 36:1025-1028, 1975.

33. Rubbo, J.T., Gergis, S.D., and Sokoll, M.D. Comparative neuromuscular effects of lincomycin and clindamycin. *Anesth. Analg.* Cleveland 56:329-332, 1977.
34. Wright, J.M., and Collier, B. Characterization of the neuromuscular block produced by clindamycin and lincomycin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 54:937-944, 1976.
35. Malone, A.J., Field, S., Rosman, J., and Shemerdiak, W.P. Neurotoxic reaction to oxacillin. *N. Engl. J. Med.* 296:453, 1977.
36. Robson, J.M., and Sullivan, F.M. Antituberculous drugs. *Pharmacol. Rev.* 15, 169-223, 1963.
37. Girling, D.J. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs* 23, 56-74, 1982.
38. Ross, R.R. Use of pyridoxine hydrochloride to prevent isoniazid toxicity. *J. Am. Med. Assoc.* 168:273, 1958.
39. Nair, S., Maguire, W., Baron, H., and Imbruce, R. The effect of cycloserine on pyridoxine - dependent metabolism in tuberculosis. *J. Clin. Pharmacol.* 16:439, 1976.
40. Garibaldi, R.A., Drusin, R.E., Ferebee, S.H., and Gregg, M.B. Isoniazid-associated hepatitis : Report of an outbreak. *Am. Rev. Respir. Dis.* 106:357-365, 1972.
41. Mitchell, J.R., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G., Thorgeirsson, U.P., Timbrell, J.A., Snodgrass, W.R., and Nelson, S.D. Isoniazid liver injury : Clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann. Intern. Med.* 84:181-192, 1976.
42. Black, M., Michell, J.R., Zimmerman, H.H., Ishak, K.G., and Epler, G.R. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 69:289-302, 1975.
43. Braun, P. Hepatotoxicity of erythromycin. *J. Infect. Dis.* 119:300-306, 1969.
44. Johnson, D.F., and Hall, W.H. Allergic hepatitis caused by propionyl erythromycin ester of lauryl sulfate. *N. Engl. J. Med.* 265:1200-1202, 1961.


45. Dittler, E.L. Upper abdominal pain and intrahepatic cholestasis as manifestation of sensitive to llosone. *Am. J. Gastroenterol.* 38:691-692, 1962.
46. Fekety, F.R. Gastrointestinal complications of antibiotic therapy. *JAMA.* 203:210-212, 1968.
47. Dobbins, W.O. III. Drug-induced steatorrhea. *Gastroenterology* 54:1193-1195, 1968.
48. Keusch, G.T., and Present, D.H. Summary of a workshop on clindamycin colitis. *J. Infect. Dis.* 133:578-587, 1976.
49. Bartlett, J.G., Chang, T.W., Gurwith, M., Gorbach, S.L., and Onderdonk, A.B. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing *Clostridia*. *N. Engl. J. Med.* 298:531-534, 1978.
50. Bartlett, J.G., Onderdonk, A.B., Cisneros, R.L., and Kasper, D.L. Clindamycin-associated colistin in hamsters due to a toxin-producing clostredial species. *J. Infect. Dis.* 136:701-705, 1977.
51. George, W.L., Sutter, V.L., Doldstein, E.J.C., Ludwig, S.L., and Finegold, S.M. Aetiology of antimicrobial-agent associated colitis. *Lancet* 1:802-803, 1978.
52. Altman, L.C., and Tompkins, L.S. Toxic and allergic manifestations of antimicrobials. *Postgrad. Med.* 64:157-166, 1978.
53. Birkett, D.A., Garretts, M., and Stevenson, C.J. Phototoxic eruptions due to nalidixic acid. *Br. J. Dermatol.* 81:342-344, 1969.
54. Harber, L.C., and Baer, R.L. Pathogenic mechanisms of drug-induced photosensitivity. *J. Invest. Dermatol.* 58:327-342, 1972.
55. Frost, P., Weinstein, G.D., and Gomerz, E.C. Phototoxic potential of minocycline and doxycycline. *Arch. Dermatol.* 105:681-683, 1972.
56. Frost, P., Weinstein, G.D., and Gomez, E.C. Methacycline and demeclocycline in relation to sunlight. *JAMA.* 216:326-329, 1971.
57. Kagan, B.M., Krevsky, D., Milzer, A., and Lock, M. Polyxixin B and polymyxin E. Clinical and laboratory studies. *J. Lab. Clin. Med.* 37:402-414, 1951.

58. Shapiro, S., Slone, D., Siskind, V., Lewis, G.P., and Jick, H.  
Drug rash with ampicillin and other penicillin. *Lancet* 2:969-972,  
1969.
59. Patel, P.M. Skin rashes with infectious mononucleosis and ampicillin.  
*Pediatrics* 40:910-911, 1967.
60. Weary, P.E., Cole, J.W., and Hickam, L.H. Eruptions from ampicillin  
in patients with infectious mononucleosis. *Arch. Dermatol.* 101:  
86-91, 1970.
61. Pullen, H., Wright, N., and Murdoch, J.M. Hypersensitivity  
reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis.  
*Lancet* 2:1176-1178, 1967.
62. Meissener, H.C., and Smith, A.L. The current status of chloramphenicol.  
*Pediatrics* 64:348-356, 1979.
63. Yunis, A.A. Chloramphenicol - induces bone marrow suppression.  
*Semin. Hematol.* 10:225-234, 1973.
64. Martelo, O.J., Manyan, D.R., Smith, U.S., and Yunis, A.A. Chloramphenicol and bone marrow mitochondria. *J. Lab. Clin. Med.* 74:927-940, 1969.
65. Borda, I.T., Slone, D., and Lick, H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA* 205:645-647, 1968.
66. Arndt, K.A. and Jick, H. Rates of cutaneous reactions to drugs :  
A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program.  
*JAMA* 235:918-923, 1976.
67. Foreman, J.C. The pharmacological control of immediate hypersensitivity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21:63-81, 1981.



# อภิธานศัพท์

จาก

 ห้างหุ้นส่วนจำกัด ซิกม้าย

จำหน่าย เคมีภัณฑ์ เครื่องแก้วและอุปกรณ์วิทยาศาสตร์  
รับสั่ง เคมีภัณฑ์สำหรับงานวิจัยของ SIGMA CHEMICAL CO. U.S.A.

45/58 ถนนสุขาภิบาล 1 คลองกุ่ม บางกะปิ กทม. 10240

โทร. 3777048

GENERAL ARTICLE

## DRUG-INDUCED OESOPHAGEAL LESIONS

Cha-onsin Sooksriwongse

*Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy,  
Mahidol University, Bangkok 10400.*

### SUMMARY

Drugs reported to cause oesophageal problems-i.e. ulceration, stricture or obstruction are reviewed. Medicines that remain in or adhere to the oesophageal wall will cause injuries. The incidence of retention of solid medications in the oesophagus is double in patients with oesophageal abnormality. The medicine should be taken with adequate amount of water, not in supine position or just before bedtime. This adverse effect can be reduced by both the development of safer dosage forms and providing the appropriate informations about drugs and their uses.

Accidental ingestion of corrosives was for a long time recognized as the only possibility of damaging the oesophagus. But now, there is a long list of quite commonly used drugs that cause severe ulceration or stricture of the oesophagus in many patients. Simply because these drugs were swallowed without a sufficient amount of water and, generally, immediately before bed rest. When an irritant medication is held up in the oesophagus, oesophagitis develops which may progress to oesophageal ulceration and even stricture. The presenting symptoms are dysphagia and pain, usually retrosternal and often severe. Deaths have occurred from perforation or hemorrhage. Not only the chemical and pharmaceutical properties of the drugs themselves that are responsible for these injuries but also other factors such as postures of patients and drinking volumes of liquid.

### DRUGS WHICH CAUSE OESOPHAGEAL PROBLEMS

In recent years there have been many case reports concerning drug-induced oesophageal ulceration, stricture or obstruction in human. This suggests that the problem is serious and more common than is generally thought by doctors, pharmacists or patients.

Drugs that have been reported to cause oesophageal problems during these few years are reviewed.

#### 1. Bulk Laxatives

The bulk laxatives may easily cause obstruction to the oesophagus if they are not taken with an adequate amount of water. Three cases had been reported. The first patient took 2 teaspoons of Normacol, a combination of hygroscopic Karaya gum, with little water (1). The other two cases were caused by Angiolax, a hydrophilic gum laxative, in which its volume increased about 7 folds after the addition of water (2). The gum formed a clump in the oesophagus and caused symptoms of obstruction. The clump adhered so firmly that it could neither be pushed into the stomach nor removed by suction or snare.

So, the instruction for the administration of hydrophilic gum laxative should emphasize the importance of mixing an adequate amount of water with the preparation before taking.

#### 2. Co-trimoxazole

Bjarnason and Bjornsson (3) reported a case of a patient who developed oesophageal ulceration after ingestion of 2 tablets of co-trimoxazole without food or water. They concluded that co-trimoxazole was the cause of the patient's illness. The ulceration might possibly be regarded as a nonspecific reaction to the tablets, since the drug had no anticholinergic effects and the pH of 1 tablet in 2 millilitres of water was 6.

### 3. Emepromium Bromide

One of the most troublesome drugs that cause oesophageal ulceration is emepromium bromide. There were many case reports of this drug; all patients took the tablets with little water in the late evening (4-9). Ulcer formation was thought to be due to the prolonged passage time and locally damaging effect of the hygroscopic compound in the tablet. Anticholinergic effect of the drug also caused dry mouth which promoted adherence of the tablet to the oesophagus when swallowed with too little water.

### 4. Indomethacin

A non-steroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, was also reported as a causative agent for oesophageal ulceration and stricture but the incidence was not common (10,11). The mechanism of injury was unknown. But in case of acid-induced oesophageal injury in patient with low oesophageal sphinctor pressure, indomethacin treatment resulted in more rapid healing of the inflammation (12). The possible reason was that prostaglandins played an important role in the pathogenesis of acid-induced oesophagitis and indomethacin inhibited the synthesis of these compounds.

### 5. Liquid Caustic

Cello et al (13) reviewed 17 patients who ingested household liquid caustic i.e. Drano, ammonium solution and liquid bleaching. The endoscopy revealed severe mucosal injury which varied from asymptomatic state to stricture formation or even death.

### 6. Naftidrofuryl

The oesophageal ulceration caused by naftidrofuryl in one patient was reported (14). The patient swallowed an evening capsule without water, 3 hours later developed a retrosternal pain radiated to the neck, back and epigastrium. Endoscopy confirmed a mild oesophageal lesion at a particularly vulnerable site.

#### 7. Phenobarbitone

Walsh and Kneafsey reported a case of a patient taken phenobarbitone without water and produced oesophageal injury (15). The saturated solution of phenobarbitone in water is acidic in nature. They concluded that the tablets should be swallowed with water or dissolved first, particularly in patients with pre-existing oesophageal disease who were more liable to oesophageal injury from swallowing drugs.

#### 8. Potassium Chloride

The wax-matrix slow-release potassium chloride tablet was introduced into the market to replace the enteric coated one that produced intestinal ulceration, hemorrhage, obstruction or even death (16). Although this product was considered to be safe, gastrointestinal complications such as ulceration, hemorrhage, obstruction and stricture were reported (16-18). These complications occurred particularly when there was a delay in gastrointestinal transit such as narrowing of the oesophagus by cardiac enlargement.

#### 9. Quinidine

Five cases of quinidine-induced oesophagitis were reported in 1980-1981 (19,20). These patients took quinidine with little water and this probably permitted them to remain in the oesophagus producing local irritation. The drug itself is also a corrosive agent.

#### 10. Tetracycline / Doxycycline

Although it has been known and warned for years that tetracycline and doxycycline could potentially cause oesophageal ulcer, more than 20 cases were published in these few years concerning this problem (21-26). The patients took one or more capsules without or with little water just before bedtime. Prolonged retention of the capsules in the oesophagus was thought to cause mucosal damage which was enhanced by a highly acidic pH of its aqueous solution (23).

## 11. Alcoholic Beverages

Clinical observations, experimental data and epidemiological studies suggested that there was a causal relationship between alcoholic abuse and oesophagitis as well as oesophageal carcinoma (27). The reason was that alcoholic beverages were still almost undiluted when passing through the oral cavity and oesophagus. With regard to the mechanisms of injury, alcohol may exert its effects directly by aggressive damage of the mucosa or indirectly by an impairment of the defensive mechanism. Hence, oesophageal lesions developed rapidly and healed more slowly under the influence of alcohol.

### PATIENTS' FACTORS

#### 1. Patients at Special Risk

Although the retention of tablets and capsules might occur in any patient, the incidence was found more than 2 folds in those with oesophageal abnormality (28,29). Some diseases such as hypertension and myocardial infarction which produced cardiac enlargement that narrowed the oesophagus (13) or hiatus hernia (29) would prolong the transit time of the drug from the oesophagus to the stomach. The increase in contact time between the oesophageal mucosa and irritating drugs such as quinine, potassium chloride, ferrous sulfate and tetracycline would result in local irritation, inflammation and then ulceration (30,31). It may be concluded that any form of oesophageal obstruction and motility disorder predisposed to oesophageal injury. However, age, sex, weight and body size had no influences on the oesophagus movement rate (32).

Patients should be reminded that the risk of oesophageal injury may always happen with any kind of tablets or capsules. They should take solid medications with adequate amount of fluid and not just before bedtime. Patients at high risk of oesophageal retention should avoid solid medications whenever possible.

## 2. Effects of Patients' Postures and Drinking Volume

Since 1950, Faber and Praetorius (33) showed that, for the most rapid absorption, tablets should be taken with an ample volume of liquid and the person in an upright position before lying down on his right side in order to increase the passage of the drug to the intestine. It was proved that peristalsis was greater with a wet swallow than with a dry swallow (34).

In reviewing of case reports of drug-induced oesophageal lesions, almost all the patients took the medicines without or with small amount of fluid and just before bedtime (1-27). Thus, the medicines remained in or adhered to the oesophagus and caused troubles. Especially patients with oesophageal reflux taking medicines in supine position will get oesophagitis more frequently than those who take the medicines in sitting position (35). It is recommended that patients should remain standing at least 90 seconds after taking capsules or tablets, and all preparations should be taken with at least 100 millilitres of water to ensure rapid transfer (37,38). Evenmore, increasing the water volume will enhance the absorption of a poorly soluble drug, thus maximizing its bioavailability (39).

## 3. Effects of Temperature

Since decreasing oesophageal movement will increase the risk of drug adherence to the oesophagus, one factor that affected the rate of peristaltic movement is temperature (40-45). It was shown by many experiments that cold liquid, in comparison to room temperature liquid, would decrease or abolish the peristaltic amplitude and prolong the contraction wave in the distal oesophagus. Hot water accelerated the response of the oesophagus in swallowing, while cold water often delayed the drugs in entering the stomach and tend to pool them in the distal oesophagus. Some patients developed chest pain after ingestion of cold liquid because of complete absence of motor activity in the body of the oesophagus (44,45). Sometimes patients prefer to drink cold rather than

warm water with their medicines so, they should be advised to take the medicines only with room temperature or warm water not with cold one which decreases the clearances of the medicines from the oesophagus.

### FORMULATION FACTORS

#### 1. Capsules

In general, capsules are more likely to stick and dissolve in the oesophagus than tablets (29,31). Sometimes when a capsule is swallowed without water it can remain in the oesophagus for up to 2 hours without noticing of any sensation (36). Hard gelatin capsules absorb water and become adherent to the moist mucosa of the oesophagus if their passage is delayed for longer than 2 minutes (37), then their disintegration will produce local irritation. It is suggested that capsules should be swallowed only after a lubricating water bolus, then taken with water and followed by a water chaser (46).

Pivampicillin was originally formulated in capsules which caused intestinal bleeding and erosion of gastric mucous membrane. No such reactions were observed in pivampicillin tablets (47). It was assumed that when tablets disintegrated, the contents spread rapidly over a large area, whilst capsules settled down on the mucous membrane and released their contents over a limited area with subsequent risk of local irritation.

#### 2. Tablets

All tablets nowadays are formulated to disintegrate rapidly when contact with water. This is achieved by incorporating swelling agents that need a small amount of water to exhibit their effects. When a tablet is swallowed with too little water, the hygroscopicity of the tablet can cause it to stick to the oesophageal mucosa resulting in local irritation and ulceration. Coating tablets with film which is less adhesive and water resistant will reduce the adhesion of tablets to the



oesophageal mucosa (31).

The slow-release wax-matrix formulation of potassium chloride will provide high concentration of drug ions which cause local irritation, especially when there is an impaired gut motility. The reformulation microencapsulated potassium chloride is widely dispersed, thus minimizes the irritation of mucosal lining (15).

Oval tablets are easier to swallow than the round ones, especially when they are big; and coated tablets are easier to swallow than uncoated ones (38).

Marvola et al (48) developed a method to measure the force needed to detach the drug from the oesophagus which may be useful in the formulation of products. By this method, it was shown that the force needed to dislodge a size 4 capsule in the oesophagus is 12 times higher than a sugar coated tablet. The force needed for an uncoated tablet is more than those for the film coated and sugar coated respectively (49).

#### CONCLUSION

Problems of oesophageal lesions after oral intake of certain drug formulations are a form of drug-induced disease. Prevention of this adverse effect can be done by both the development of safer dosage forms with less tendency to adhere to the oesophageal mucosa and providing the information about drugs and their uses. Patients should be advised to take their medicines with an adequate amount of water, not in supine position and not just before bedtime.

#### REFERENCES

1. Sandeman, D.R., Clement, M.R. and Perrins, E.J. : Oesophageal obstruction due to hygroscopic gum laxative. Lancet 1:364-365, 1980.
2. Sauerbruch, T., Kuntzan, O. and Unger, W. : Angiolax bolus in the oesophagus. Endoscopy 12:83-85, 1980.

3. Bjarnason, I. and Bjornsson, S. : Oesophageal ulcers, an adverse reaction to co-trimoxazole. *Acta Med. Scand.* 209:431-432,1981.
4. Rose, J.D.R. and Tobin, G.B. : Drug-induced oesophageal injury. *Br. Med. J.* 280:110,1980.
5. Berges, W., Rohner, H.G. and Wienbeck, W. : Ulcer of oesophagus after intake of emepromium bromide. *GFR-Leber Magen Darm.* 10:37-40,1980.
6. Freysteinnsson, S. and Thorsson A.V. : Oesophageal ulceration in two children taking emepromium bromide. *Acta Ped. Scand.* 71:513,1982.
7. Fellow, I.W. : Oesophageal stricture associated with emepromium bromide therapy. *Postgrad. Med. J.* 58:43-44,1982.
8. Barrison. I.J. : Oesophageal ulceration caused by emepromium bromide. *Endoscopy* 12:197-199,1980.
9. Tobais, R., Cullis, S. and Koltter, R.E. : Emepromium bromide induced oesophagitis. *South Afr. Med. J.* 61:368,1982.
10. Bataille, C. : Oesophageal ulceration due to indomethacin. *Digestion* 24:66-68,1982.
11. Heller, S.R., Fellow, I.W., Ogilve, A.L. and Atkinson. M. : Non-steroid antiinflammatory drugs and benign oesophageal stricture. *Br. Med. J.* 285:167-168,1982.
12. Eastwood, G.L., Beck, B.D. and Castil, D.O. : Beneficial effect of indomethacin on acid-induced oesophagitis in cats. *Diges. Dis.Sci.* 26:601-608,1981.
13. Cello, J.P., Fogel, R.P. and Bolan. C.R. : Liquid caustic ingestion, spectrum of injury. *Arch. Intern. Med.* 140:501,1980.
14. McCloy, E.C. and Kane, S. : Drug-induced oesophageal ulceration. *Br. Med. J.* 282:1703,1981.
15. Walsh, J. and Kneafsey, D.V. : Phenobarbitone-induced oesophagitis. *IRL-IR Med. J.* 73:399,1980.

16. Lambert, J.R. and Newman, A. : Ulceration and stricture of the oesophagus due to oral potassium chloride (slow release tablet) therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 73:508-511,1980.
17. Kikendal, J.W., Oyewole, M.A., Fleisher, D. and Johnson, L.F. : Pill-induced oesophageal injury. *Am. J. Gastroenterol.* 76:182, 1981.
18. McMahon, F.G., Ryan, J.R., Akdamar, K. and Ertan, A. : Upper gastrointestinal lesion after potassium chloride supplement. *Lancet* 2:1059-1067,1982.
19. Teplick, J.G. : Oesophagitis caused by oral medications. *Radiology* 134:23-25,1980.
20. Mason, S.J, and Mera, O. : Drug-induced oesophagitis. *J.Clin. Gastroenterol.* 3:115-120,1981.
21. Khen, D.C. : Tetracycline induced oesophageal ulceration. *Postgrad. Med.* 68:113-115,1980.
22. Delpre, G. : More oesophageal ulceration due to tetracycline and doxycycline. *Gastrointest. Endoscopy.* 27:108-109,1981.
23. Channer, K.S. and Hollander, D. : Tetracycline-induced oesophageal ulceration. *Br. Med. J.* 282:1359-1360,1981.
24. Winckler, K. : Tetracycline ulcers of the oesophagus. *GFR-Endoscopy* 13:225-228,1981.
25. Barbier, P., Dumont, A., Dony, A. and Toussaint, J. : Doxycycline induce ulceration of the oesophagus. *Acta Gastro-Enterol. Bel.* 44:424-429,1981.
26. Clean, D. : Oesophageal ulcer after doxycycline therapy. *Gastroenterol. Clin. Bio.* 6:510,1982.
27. Wienbeck, M. and Berges, W. : Oesophageal ulceration in the alcoholic. *GFR-Clin. Gastroenterol.* 10:510,1982.

28. Evan, K.T. and Robert, G.M. : Where do all the tablets go ?  
Lancet 2:1237-1239,1976.
29. Evan, K.T. and Robert, G.M. : The ability of patients to swallow capsules. J. Clin. Hosp. Pharm. 6:207-208,1981.
30. Mercus, F.W. : Drug intake and oesophageal injury. Pharm. Inter. 1:2,1980.
31. Anonymous : Tablets and capsules that stick to the oesophagus.  
Drug and Ther. Bull. 19:33-34, 1981.
32. Weihraud, T.R., Vallerius, P., Alpers, H. and Ewe, K. : Assessment of various factors influencing oesophageal pressure measurement II. Significance of physiological factors in intraluminal manometry.  
Klin.Wochenschr. 58:287-292,1980.
33. Faber, J.H. and Practorius, E. : On the disintegration of tablets and their passage through the oesophagus and stomach with reference to the absorption of the analgesics and the sleeping drugs. Ugeskr Laeg 112:628-637,1950.
34. Funch, J.P. and Oster, M.J. : Influence of food intake and postural changes on gastro-oesophageal sphinctor pressure in patients with reflux oesophagitis, DNK-Scand. J. Gastroenterol. 17:279-281,1982.
35. Funch, J.P. and Jacobsen, E. : Oesophageal peristalsis before, during and after food intake. Scand. J. Gastroenterol. 16:209,1981.
36. Fisher, R.S. and Maemud, L.S. : Effect of bolus composition on oesophageal transit. J. Nuc. Med. 23:878-882,1982.
37. Hey, H., Jørgensen, F., Sørensen, K., Hasselbalch, H. and Wamberg, T. : Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. Br. Med. J. 285:1717-1720,1982.
38. Channer, K.S. : Effects of posture and drinking volume on swallowing of capsules. Br. Med. J. 285:1702,1982.

39. Welling, P.G. : Effect of food on bioavailability of drugs.  
Pharm. Inter. 1:14-18,1980.
40. Winship, D.S., Wiegas, S.R. and Zboralske, F.F. : Influence of  
bolus temperature on human oesophageal function. J.Clin. Invest.  
49:243-250,1970.
41. Dodd, W.J., Zikel, G. and Hegan, W.J. : The effect of bolus  
temperature on oesophageal peristalsis. Gastroenterology 74:1028,  
1978.
42. Meyer, G.W. and Castell, D.O. : The "Slurpee" oesophagus : effect  
of rapid ingestion of cold liquids on human oesophageal peristalsis.  
Gastroenterology 78:1222,1980.
43. Ott, D.J., Kelly, R.J. and Gelfan, D.M. : Radiographic of cold  
barium suspensions on oesophageal motility. Radiology 140:830-833,  
1981.
44. Meyer, G.W. and Castell, D.O. : Human oesophageal response during  
chest pain by swallowing cold liquids. J.Am. Med. Assoc. 246:  
2057-2059,1981.
45. Ott, D.J., Gelfand, D.W. and Bowman, G. : Pain from swallowing  
cold liquids. J. Am. Med. Assoc. 247:1406-1407,1982.
46. Ponto, J.A. : Oesophageal retention of capsules. Am. J. Hosp.  
Pharm. 40:38-44,1983.
47. Hey, H., Matzen, P. and Thorup-Andersen, J. : A gastrointestinal  
study of the disintegration time and absorption of pivampicillin  
capsules and tablets. Br. J. Clin. Pharmacol. 8:237-242,1979.
48. Marvola, M. : Development of a method for studying of the tendency  
of drug products to the oesophagus. J. Pharm. Sci. 71:975-977,  
1982.
49. Marvola, M. : Adherence of drug products to the oesophagus.  
Pharm. Inter. 3:294-296,1982.

บทบรรณาธิการ

## วารสารทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เราจะเดินไปสู่หนใด

ผู้เขียนได้เคยแสดงความคิดเห็นมาบ้างแล้ว เกี่ยวกับปัญหาของการทำวารสารทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ของไทย (1, 2) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับปัญหามาตรฐานของวารสาร และเรื่องที่ตีพิมพ์ ถึงแม้ผู้เขียนจะมองในแง่ดีไว้ล่วงหน้าว่าปัญหาการขาดเรื่องที่มีคุณภาพจะลดน้อยลงหรือหมดไป หลังจากที่วารสารตีพิมพ์ได้อย่างสม่ำเสมอ (1) แต่จากประสบการณ์พบว่าวารสารที่ตีพิมพ์ตรงตามกำหนดมาตลอดเวลาหลายปี ก็ยังไม่สามารถหลุดพ้นจากวงจรปัญหาเกี่ยวกับเรื่องที่ตีพิมพ์ได้ (2) จริงอยู่ มาตรฐานของวารสารขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น การเงิน การทำงานอย่างมีประสิทธิภาพของคณะบรรณาธิการ และเรื่องที่ได้รับเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร แต่คงจะเป็นที่ยอมรับกันว่าปัจจัยหลังสุดเป็นข้อตัดสินที่สำคัญที่สุด อาจมีคนคิดว่าผู้เขียนในฐานะบรรณาธิการกำลังเอาตัวรอดโดยการเข้าไปที่ผู้เขียน เรื่องหรือผู้อ่าน ขอเรียนไว้ก่อนว่าในข้อเขียนนี้มีใช่เป็นการชี้ว่าใครบกพร่อง แต่จะวิเคราะห์ลักษณะปัญหาและพิจารณาว่าเราจะหวังได้มากเพียงใดสำหรับการปรับปรุงมาตรฐานของวารสาร รวมทั้งความหวังที่จะเห็นวารสารถูกอ้างถึงใน Index Medicus และ Current Contents เราสมควรแม้แต่จะหวังหรือไม่

### วิเคราะห์ปัญหา

ผู้เขียนได้เคยกล่าวถึงลักษณะวงจรปัญหาระหว่างการไม่เลือกเรื่องลงตีพิมพ์กับการเลือกเรื่องอย่างเล็งผลเลิศเกินไปว่าไม่มีผลดีในทางปฏิบัติ (1) นั่นเป็นการพิจารณาเฉพาะด้านที่เกี่ยวกับเนื้อหาของเรื่อง แต่ยังมีสิ่งที่ต้องพิจารณาอีกด้านหนึ่งซึ่งเป็นสัจจะที่ปฏิเสธมิได้ นั่นคือแรงจูงใจที่จะทำให้ใครซักคนทุ่มเทสมาธิ ปัญญา เวลา ตลอดจนเงินทุนถ่ายเอกสารจากเอกสารอ้างอิงรายการที่สำคัญ รวบรวม สรุปให้ละเอียด ลึกซึ้ง กว้างขวาง ถูกต้อง แม่นยำ ชัดเจน กระตือรือร้นมีลำดับขั้นตอนและรูปแบบที่สมบูรณ์ แล้วก็ส่งมาที่วารสารฉบับใดฉบับหนึ่ง มักจะมีคำถามที่เข้าใจได้ง่ายแต่ตอบได้ยากว่า เขียนแล้วได้อะไร คำที่เป็นกุญแจสำคัญคือคำว่า "ได้" นั่นเอง และถ้าสิ่งที่ได้จากการเขียนมี (หรือถูกมองว่ามี) คุณค่าน้อยกว่าการไปทำงานอื่น ก็เป็นธรรมดาที่คนส่วนมากจะสนใจงานอื่นมากกว่า

คงไม่เฉพาะงานเขียนอย่างเดียวที่อยู่ในลักษณะ เช่นนี้ แม้งานวิจัยก็คงพิจารณาได้ในแนวทางเดียวกัน และคนที่ไม่สนใจทั้งงานวิจัยและงานเขียนก็มีใช่เป็นผู้คิด ทุกคนย่อมมีสิทธิ์ที่จะเลือกทำในสิ่งที่ตนเป็นประโยชน์ต่อตัวเองมากที่สุด ตราบเท่าที่สิทธิ์นั้นไม่เบียดเบียนสิทธิ์ของบุคคลอื่น แต่ปัญหาจากความไม่พอตัวนี้จะยังมีอยู่ต่อไปสำหรับคนที่ Concern คือคนที่อยากจะให้งานวิจัยหรืออยากจะให้มีเรื่องตีพิมพ์ในวารสาร

สิ่งที่ผู้เขียนจะได้ (หรือรู้สึกว่าได้) จากการตีพิมพ์ผลงานในวารสารภายในประเทศ นั้นคงจะไม่ตรงกันเสมอไป และจะเป็นที่พอใจหรือไม่ก็ขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ของการเขียน อาจมีคน ตั้งใจจริง มีวัตถุประสงค์เพียงประการเดียวคือเขียนเพื่อให้ความรู้แก่ผู้อ่าน แต่คงเป็นที่ยอมรับกัน ว่าเรายังมีวัตถุประสงค์อื่นๆ แฝงอยู่กับข้อที่กล่าวถึงแล้ว เช่น อยากมีชื่อเสียง อยากได้รับการยกย่อง อยากรู้สึกมีคุณค่า อยากพิสูจน์ความสามารถของตัวเอง อยากได้ 2 ชั้น และอยากมีผลงาน เพื่อนำไปประกอบการขอตำแหน่งทางวิชาการ ทำอย่างไรจึงจะช่วยให้การตีพิมพ์ผลงานของแต่ละคนบรรลุถึงวัตถุประสงค์นั้นๆ ได้ จะเห็นว่าปัญหามีได้จบลงแค่ความสัมพันธ์ระหว่างผู้เขียน คณะบรรณาธิการและผู้จัดการเท่านั้น แต่จะโยงไปจนถึงระบบราชการ ระบบของสังคมและมองเห็นภาพ ได้ว่าถ้าจะสว่างกันจริงๆ ก็คงต้องเข้าถึงที่ประชุมคณะรัฐมนตรี คำกล่าวเช่นนี้เป็นเรื่องตลกที่น่าเศร้า แต่ถ้าจะสรุปให้แคบเข้า ปัญหาที่เราจะต้องหาทางแก้ต่อไปก็คือ ทำอย่างไรจึงจะให้ผู้อ่าน ผู้นำข้อมูลไปอ้างอิง ผู้นำความรู้ไปถ่ายทอด ผู้บังคับบัญชา ฯลฯ ให้ความสำคัญแก่ผลงานที่ตีพิมพ์ภายในประเทศเพิ่มขึ้น

#### ว่าด้วยความหวัง

จากปัญหาที่กล่าวมาแล้วดูเหมือนว่าเราคงหวังไม่ได้ที่จะปรับปรุงให้วารสารมีรูปร่าง และเนื้อหาทัดเทียมกับวารสารระดับนานาชาติ แต่เราสมควรที่จะหวัง เช่นนั้นหรือ มีหลายคนที่แสดงความคิดเห็น รวมทั้งผู้เขียนก็เคยคิดว่าเราควรมีเป้าหมายที่จะทำให้วารสารได้รับการอ้างอิงถึงใน Index Medicus และ Current Contents ซึ่งจะแสดงถึงมาตรฐานของวารสาร หลังจากได้ใช้ความพยายามเดินเข้าไปจนถึงตึก NLM ใน NIH ของสหรัฐอเมริกา และติดต่อกับ บรรณาธิการของ Index Medicus จึงได้ตระหนักว่าการถูกอ้างอิงถึงใน Index Medicus (และ Current Contents) มิใช่เป็นเครื่องแสดงถึงมาตรฐานของวารสาร แต่แสดงถึงความสำคัญสำหรับลูกค้าที่ใช้บริการ สำหรับผู้ที่ต้องการข้อมูลที่เป็นงานวิจัย ปัจจัยที่สำคัญสำหรับการพิจารณาอ้างอิงถึงใน Index Medicus และ Current Contents จึงได้แก่การที่วารสารถูกอ้างอิงถึงบ่อยมากในการตีพิมพ์ในวารสารทั่วไป ข้อความในจดหมายที่นำมาลงนี้คงอธิบายได้ดี

อาจมีคนคิดอีกว่าเมื่อไม่ได้แล้วก็รวน เหมือนกับลูกสาวปฏิเสธแล้วก็หาว่าสาวนั้นไม่ดี อันที่จริงเพียงแต่จะสรุปว่าเราไม่ควรตั้งความหวังในการปรับปรุงวารสารเพียงเพื่อให้ได้ถูกอ้างอิงถึงใน Index Medicus หรือ Current Contents เราไม่ควรเปรียบเทียบมาตรฐานของวารสารภายในประเทศกับวารสารต่างประเทศด้วยปัจจัยอย่างเดียวกัน เราควรยอมรับว่ามาตรฐานมีหลายแบบหลายมาตรฐาน และเราทำวารสารของไทยให้เป็นมาตรฐานของไทยได้ โดยยึดประโยชน์สำหรับผู้อ่านภายในประเทศเป็นสำคัญ

**ISI**  
Institute for Scientific Information\*  
3501 Market Street  
University City Science Center  
Philadelphia, PA. 19104 U.S.A.  
Tel. (215)386-0100  
Cable: SCINFO  
TELEX: 84-5305

September 14, 1983

Dr. Borpit Klangkalya  
Editor  
Thai Journal of Pharmacology  
The Pharmacological and Therapeutic Society  
of Thailand  
Department of Pharmacology  
Faculty of Science  
Mahidol University  
Bangkok 10400  
Thailand

Dear Dr. Klangkalya:

Thank you for your letter and for the sample copies of Thai Journal of Pharmacology. We have evaluated this journal for Current Contents/Life Sciences (CC/LS) and regret that we are unable to cover it at this time.

Among the many factors we consider in our evaluations are the journal's content, format, timeliness, and geographic origin as well as our own space limitations. We also consider subscribers' requests, citation data on the journal itself, and the authors published in it. Using these criteria, we did not find sufficient justification for covering the Thai Journal of Pharmacology at this time.

For your information, I have enclosed an essay by Dr. Garfield that will further clarify our journal selection process. Also please find an ISI checklist for journal editors and publishers. Since we continually review our journal coverage, we will keep an issue on file for possible future consideration.

Thank you for giving us the opportunity to become familiar with the Thai Journal of Pharmacology. I appreciate your interest in our products and hope you will contact me with any questions, comments, or suggestions you may have.

Sincerely,

*Cecelia Jane Fiscus*

Cecelia Jane Fiscus  
Journal Liaison

CJF/dc

Enclosures





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

National Institutes of Health  
National Library of Medicine  
Bethesda MD 20209

November 7, 1983

Borpit Klangkalya, Ph.D.  
Editor, Thai Journal of Pharmacology  
Department of Pharmacology  
Faculty of Science  
Mahidol University  
Bangkok 10400, Thailand

Re: Thai Journal of Pharmacology

Dear Dr. Klangkalya:

Our consultants who advise us on literature selection have recently completed an evaluation of 70 journals. On the basis of their ratings, we have selected 12 titles to be indexed for Index Medicus and our MEOLINE data base. The above named journal was not one of those accepted at this time.

The fact that this journal was not accepted does not imply any particular deficiency. It merely indicates that, in our opinion, it was less needed by the user community served by Index Medicus at this time than journals currently being indexed. Since journals and user needs change with time we will reconsider a journal if requested after a two-year interval.

Sincerely yours,

Clifford A. Bachrach, M.D.  
Editor, Index Medicus

### เราจะเดินไปสู่ไหน

มีทางเดินที่เป็นไปได้หลายทางสำหรับผู้ทำวารสาร แม้แต่ทางเดินไปสู่จุดจบก็มีใช่ เป็นความผิดพลาดของใคร แม้แต่วารสารซึ่งเคยเป็นที่ยอมรับว่าอยู่ใน Top ten ของโลกอย่าง Johns Hopkins Medical Journal ซึ่งตีพิมพ์มาแล้ว 93 ปี ก็ยังเดินไปสู่จุดจบได้ในปี (3) ปัจจัยสำคัญที่จะตัดสินเช่นนั้นคือคำถามว่าวารสารนั้นๆ ยังจำเป็นต่อสังคมนั้นๆ หรือไม่ คำนึงถึงภาระที่จะต้องแบกรับกันต่อไปหรือไม่ เมื่อพิจารณาในลักษณะนี้ สิ่งที่ดีคิดว่า เป็นปัญหาคือไม่มีเรื่องที่มีคุณภาพเพื่อตีพิมพ์ในวารสารนั้น อาจมีใช้ปัญหาเลยก็ได้ และทางแก้ที่ง่ายที่สุดก็คือเลิกทำวารสารนั้นเสีย

การเขียนเช่นนี้มีใช่เขียนประชดอย่างไร เหตุผล แต่มีความจริงที่น่าคิดคือเรามีจำนวนวารสารทางวิทยาศาสตร์ภายในประเทศจนปัจจุบันนี้อาจมากกว่า 100 รายการ (สำรวจโดยสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ปี 2520 มี 70 รายการ, เอกสารอ้างอิง 4) ในจำนวนนี้เป็นวารสารทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ประมาณครึ่งหนึ่ง ทำให้น่าคิดว่าเรามีจำนวนวารสารมากเกินไปหรือไม่ และมีส่วนที่เป็นสาเหตุของปัญหาที่กล่าวถึงแล้วหรือไม่

อันที่จริงก็เป็นสิทธิ์ของแต่ละหน่วยงานหรือแต่ละสังคมที่จะทำวารสารของตัวเองได้ ตราบเท่าที่ยังมีความสามารถที่จะจัดทำอยู่ แต่ถ้าวการใช้สิทธิ์เช่นนั้นทำให้มีปัญหา (ทั้งในด้านเรื่องที่ดีพิมพ์ การสนับสนุนทางการเงินจากเอกชนและจากงบประมาณแผ่นดิน) ก็น่าที่ผู้ที่เกี่ยวข้องควรจะพิจารณาลำดับความสำคัญหรือความจำเป็นของวารสาร ในความคิดเห็นของผู้เขียน วารสารซึ่งจัดทำโดยผู้สนใจที่อยู่ในแนวทางเดียวกัน เช่นในรูปของสมาคม น่าจะมีประโยชน์กว้างขวางกว่าวารสารซึ่งจัดทำโดยสถาบันใดสถาบันหนึ่ง วารสารของสถาบันควร เป็นสถาบันระดับกรมหรือระดับมหาวิทยาลัย การมีวารสารแคลงไปถึงระดับกอง ระดับคณะ อาจจำเป็นน้อยกว่า การพิจารณาความสำคัญของวารสาร เช่นนี้น่าจะนำไปใช้สำหรับการพิจารณาผลงานที่ดีพิมพ์ เพื่อผลตอบแทนที่อาจได้รับ เช่นการพิจารณาตำแหน่งทางวิชาการด้วย

กลับมาที่ปัญหาของเรื่องที่ดีพิมพ์ว่าเราควรจะมีเป้าหมายอย่างไร เราต้องยอมรับว่าหัวใจสำคัญของวารสารคือบทความวิจัยและ/หรือรายงานผู้ป่วย ซึ่ง เป็นการเสนอผลงานใหม่ๆ ของผู้ค้นพบเอง ทำให้มีผู้นำไปอ้างอิงและนำไปใช้เป็นประโยชน์ได้ แต่ในสภาพที่เราหวังได้ยากที่จะได้รับบทความวิจัยที่สมบูรณ์ในปริมาณมากพออย่างสม่ำเสมอ และในวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์ของไทย ซึ่งไม่เหมือนกับลักษณะในประเทศที่พัฒนาแล้ว เราน่าจะลองพิจารณาอีกครั้งว่าการตีพิมพ์บทความวิจัย เป็นสิ่งจำเป็นที่สุดจริงหรือ บทความวิจัยให้ประโยชน์ต่อผู้อ่านสูงสุดจริงหรือ ควรได้รับคะแนนสูงสุดสำหรับการนำไปพิจารณาเป็นผลงาน เช่นนั้นหรือ ในความคิดเห็นของผู้เขียน ผู้อ่านที่จะได้ประโยชน์จากบทความวิจัยมากที่สุดคือผู้อ่านส่วนน้อยที่มีประสบการณ์เกี่ยวข้อง หรือมีความรู้ความสนใจในเรื่องนั้นๆ อยู่แล้ว เมื่อเปรียบเทียบกับบทความปริทัศน์ ผู้อ่านซึ่งได้ประโยชน์

จากบทความประเภทนี้ น่าจะมีจำนวนมากกว่าจากผู้สนใจในหลายๆ ด้าน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับผู้เขียนบทความ  
ความปรีดีที่ศึกษาค้นคว้าอย่างดีและเขียนในลักษณะกว้างหรือเจาะลึกในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง  
ดังนั้นในสภาพของวงการวิทยาศาสตร์การแพทย์ของไทยซึ่งผู้อ่านวารสารส่วนมากไม่มีโอกาสทำการ  
วิจัยในระดับลึกซึ้งและในสภาพที่ความเจริญก้าวหน้าของงานวิจัยและการตีพิมพ์ในประเทศที่พัฒนาแล้ว  
กำลังเป็นไปอย่างรวดเร็วจนเราไม่สามารถตามทันได้ในหลายๆ เรื่องที่สนใจ เช่นนี้ สิ่งที่จะช่วยเรา  
ได้มากที่สุดคือให้ผู้รู้เกี่ยวกับเรื่องนั้นๆ คอยติดตามความก้าวหน้าแล้วนำมาสรุปให้ความรู้แก่เรา  
โดยตั้งใจเขียนอย่างพิถีพิถัน สรุปได้อย่างรวบรัด ชัดเจน ถูกต้อง แม่นยำ ละเอียดย่อยลึกซึ้ง และ  
ก้าวหน้า เพื่อประโยชน์ของผู้อ่านเป็นสำคัญ นั่นคือเราควรให้ความสำคัญแก่บทความปรีดีและสนับสนุน  
ให้มีผู้เขียนบทความปรีดีมากขึ้น ผู้ที่เกี่ยวข้องกับการพิจารณาผลงานทางวิชาการก็น่าจะให้  
ความสำคัญต่อผลงานที่เป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านภายในประเทศเป็นข้อสำคัญเพิ่มเติมจากข้อที่ว่าต้อง  
เป็นผลงานวิจัยและตีพิมพ์ในวารสารต่างประเทศ

บทคัดย่อ กลางกัลยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

#### เอกสารอ้างอิง

1. บทคัดย่อ กลางกัลยา. นโยบายการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา. วารสารเภสัชวิทยา 4:55-59, 2525.
2. บทคัดย่อ กลางกัลยา. วิทยาสารเสนารักษ์-ทางเดินมิได้โรยด้วยกลีบกุหลาบ. วิทยาสารเสนารักษ์ 36:145-148, 2526.
3. Editorial: This is the final issue of The Johns Hopkins Medical Journal. Johns Hopkins Med. J. 151:263-266, 1982.
4. คู่มือการเตรียมบทความและรายงานทางวิทยาศาสตร์เพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โดยคณะกรรมการ  
กลุ่มบรรณาธิการวารสารวิทยาศาสตร์ สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ 2522.

## คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

### วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่างๆ

### เรื่องที่ตีพิมพ์

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

### เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่นๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนลิขสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร เป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ระบุไว้

### การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นครึ่งบรรทัด (1½ Space) บนกระดาษขาวอย่างสัน และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 cm. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด ตัวอย่างการพิมพ์ การเว้นบรรทัดและวรรคตอนต่างๆ โปรดดูจากเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ปีที่ 4 บทความที่พิมพ์มาตามรูปแบบที่กำหนดไว้ดังกล่าวแล้วจะได้รับการพิจารณาตีพิมพ์เร็วขึ้น

3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ช่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ(SUMMARY) บทนำ(INTRODUCTION) วิธีการศึกษา(METHODS) ผลการศึกษา(RESULTS) วิจารณ์ผล(DISCUSSION) บทสรุป(CONCLUSION) คำขอบคุณ(ACKNOWLEDGEMENT) และเอกสารอ้างอิง(REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ บทนำและเนื้อเรื่อง(ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) บทสรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม(BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขเรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง

การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีชื่อผู้เขียนไม่เกิน 4 คนให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนเกิน 4 คนให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ และคณะ(et al) และให้จัดลำดับดังนี้

ชื่อสกุลผู้แต่ง, อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทย ให้เรียง ชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus) เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย, ปี ดังตัวอย่าง

- บพิตร กลางกลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. วารสารเภสัชวิทยา 3:85-93, 2524.

Nelson, J.A. and Nechay, B.R. Interaction of ouabain and  $K^+$  in vivo with respect to renal adenosine triphosphatase and  $Na^+$  reabsorption. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176:558-562, 1971.

Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. Life Sci. 9:513-523, 1970.

การอ้างอิงหนังสือทั้งเล่มจัดลำดับดังนี้

Costa, E. and Trabucchi, M. Editors: Neural Peptides and Neuronal Communication. Advance in Biochemical Psychopharmacology, Volume 22, Raven Press, New York, 1980.

การอ้างอิงบทในหนังสือจัดลำดับดังนี้

Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.

7. ตาราง และ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษขาวเรียบ ทั้งตารางรูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน 15 x 20 cm.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงถึงแหล่งที่มาด้วย

#### การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อคณะบรรณาธิการให้ทุกคน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ พ.ต. บพิตร กลางกลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400 บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังคณะบรรณาธิการโดยด่วน เพื่อพิมพ์ตามรูปแบบและตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

# Tranxene®

Dipotassium Clorazepate



\*Den. Spellbound x  
\*Den. Takigushi  
(ร.ย.ย. -ป.โคราช 4กย. 25)

B-DEP/TRX-01-40-83

## Pure Anxiolytic Optimum Alertness



LABORATOIRES CLIN-MIDY

Sanofi Pharma International 20, Rue des Fossés Saint-Jacques 75240 PARIS Cedex 05





# DEPAKINE®

The original sodium valproate from LABAZ

**a major first line antiepileptic drug**

# อภิธานทนาการ

จาก

บริษัท เบ็ทเทอร์ฟาร์มา จำกัด

ผู้ผลิต และ จำหน่าย

ยาสัตว์ อาหารเสริม พรีเม็กซ์ วัคซีน สำหรับสัตว์เลี้ยงทุกชนิด

สำนักงาน : 1-7 ถนนบุคล 2 (สวนมะลิ) กรุงเทพฯ 10100  
โทร. 2231371-9

โรงงาน : 41/3 ถนนเพชรพิงส์ ต.บางยอ อ.พระประแดง  
จ.สมุทรปราการ โทร. 4626586-7, 4627836-7



อภิธานศัพท์

จาก

ทางหุ้นส่วนจำกัด โอส

๒๑๑๕ ถนนรามคำแหง กรุงเทพมหานคร ฯ

โทร. ๓๓๔๗๐๓๘

๓๓๔ ๖๒๕๘