Thai Journal of Pharmacology

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

ORIGINAL ARTICLES

- Antioxidant vitamins and lipid peroxidation abnormalities in Thai patients with chronic renal failure
- Single dose pharmacokinetic comparative studies between intramuscular acetaminophen formulation with and without lidocaine in healthy Thai volunteers
- A modified hot plate method
- ทัศนคติของแพทย์ต่อผู้แทนยา

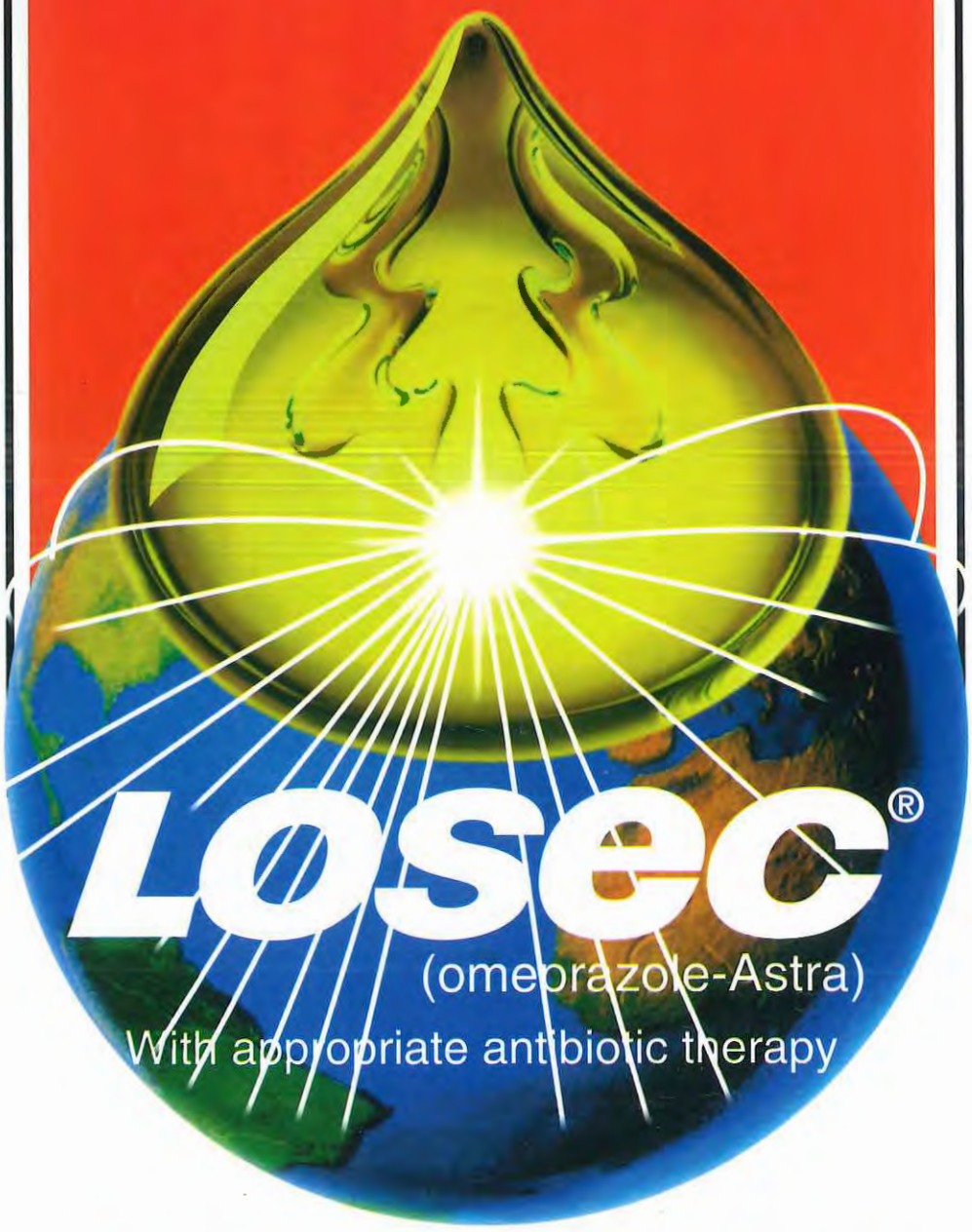
REVIEWS

- The inducible isoform of cyclo-oxygenase(COX-2):new target for antiinflammatory therapy
- การใช้ยารักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pyroli*

June 1997, Vol 19, No 1

ISSN 0125-3832

In 'Acid-pylori Disease' Gastroenterology Turns to the Pump



Rapid symptom Resolution
Predictable Healing and Eradication

For further information on LOSEC (omeprazole-Astra) consult Astra (Thai) Ltd.

ASTRA
AstraThailand

20th Fl. Phairojkijja Bldg., 400 Bangna-Trad Km.4, Bangna, Bangkok 10250 Tel. (02)361-4700 Fax. 361-4717

Thai Journal of Pharmacology

Official Publication of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Editor :

S. Srichairat

Associate Editors :

S. Wittayalertpanya

P. Akarasereenont

Editorial Review Board

A. Apisariyaguna

U. Chantararaksri

S. Chompootaweep

P. Dhumma-Upakorn

C. Itthipanichpong

K. Ketsa-ard

P. Khunawatta

P. Pramyothin

K. Sriwatanakul

P. Songkittiguna

M. Sunbhanich

D. Suriyachan

M. Tankeyoon

S. Thamaree

A. Thithapandha

C. Tongroach

W. Tonsuwonnont

S. Unchern

S. Wimolwattanapan

K. Yoovathaworn

Distribution/Finance/ Advertising

R. Chongsutgaweewong

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

1 **Antioxidant vitamins and lipid peroxidation abnormalities in Thai patients with chronic renal failure**

K.Tiensong,C.Prucksunand,L.Ong-ajyooth,S.Ong-ajyooth,P.Khunawat, and S. Wimolwattanapan

7 **Single dose pharmacokinetic comparative studies between intramuscular acetaminophen formulation with and without lidocaine in healthy Thai volunteer**

W. Rittitid,M.Wongnawa,B.Janchawee,S.Chittrakarn,M.Sunbhanich and W. Mahathanatrakul

15 **A modified hot plate method**

M.Chitcharoenthum and W.Khunkitti

23 ทัศนคติของแพทย์ต่อผู้แทนยา

สุพรชัย กองพัฒนากูล ปนิง สมหอม อุษา พาณิชปฐมพงศ์ พรชุลี สุภัทรชัยพิศิษฏ์ และ สุวิชา ลิ้มเจริญสุข

REVIEWS

33 The inducible isoform of cyclo-oxygenase(COX-2) : new target for antiinflammatory therapy

P. Akarasereenont

43 การใช้ยารักษาแผลเปปติก ที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pyroli*

สุกิจ รุ่งอภินันท์

55 **New Drug Monitor**

หมายเหตุ "สิ่งตีพิมพ์ในวารสารนี้เป็นข้อคิดเห็นของผู้เขียนเท่านั้น ข้อคิดเห็นเหล่านี้ ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับนโยบายของคณะผู้จัดทำหรือสมาคมฯ แต่อย่างใด"

Enquiries and correspondence should be directed to :

Supatra Srichairat

Pharmacology Dept., Faculty of Veterinary Science ,Chulalongkorn University, Bangkok 10330,Thailand Tel: 2518939 Fax: 2553910 E-mail:ssupatra@netserv.chula.ac.th

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2540

กรรมการที่ปรึกษา

ศ.นพ. ประเวศ วะสี

พลโท พิศาล เทพสิทธา

พลตรี สุนันท์ โรจนวิภาค

ศ.ดร. ภักดี โพธิศิริ

ศ.ดร. อำนวย ถิฐาพันธ์

รศ.ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน

นายกสมาคม

รศ.ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ผู้รั้งตำแหน่งนายก

รศ.พญ. สุมนา ชมพูทวีป

อุปนายก

รศ. จันทนี อิทธิพานิชพงศ์

เลขาธิการ

ดร. รุ่งฤดี มีสมบูรณ์

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร. กรองทอง ยุวถาวร

เหรัญญิก

พันโทหญิง นิสามณี สัตยาบัน

ปฏิคม

รศ.ดร. กิตติมา ศรีวัฒนกุล

บรรณาธิการวารสาร

รศ.ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

ทะเบียน

รศ. สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

ประชาสัมพันธ์และจุลสาร

ดร. วัชรี ลิมปนสิทธิกุล

อ. รัตยา จงสุตกวีวงศ์

กรรมการ

ผศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี

ดร.ทพ. วัฒนา คนธิคามี

รศ. พิศมัย เหล่าภัทรเกษม

รศ.ทพ. เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน

ผศ.ดร. จุฑามณี สุทธิสีสังข์

ผศ.ดร. ชวนี ทองโรจน์

ผศ.นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล

ดร.นพ. วิทยา ตันสุวรรณนนท์

ดร.นพ. ประวิทย์ อัครเสรีนนท์

พิมพ์ที่โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทร. 2153612 (สงวนลิขสิทธิ์)

วารสารเภสัชวิทยา Thai Journal of Pharmacology

ปีที่ 19 ฉบับที่1 มิถุนายน 2540 Volume 19 No.1 June 1997

สารบัญ

หน้า

ORIGINAL ARTICLES

1 **Antioxidant vitamins and lipid peroxidation abnormalities in Thai patients with chronic renal failure**

K.Tiensong,C. Prucksunand, L. Ong-ajyooth,S. Ong-ajyooth, P. Khunawat and S. Wimolwatanapan

7 **Single dose pharmacokiuetic comparative studies between intramuscular acetaminophen formulation with and without lidocaine in healthy Thai volunteers**

W.Rittitid,M. Wongnawa,B. Janchawee, S. Chittrakarn, M.Sunbhanich and W. Mahathanatrakul

15 **A modified hot plate method**

M. Chitcharoenthum and W. Khunkitti

23 ทัศนคติของแพทย์ต่อผู้แทนยา

สุพรชัย กองพัฒนากูล ปนิจ สมหอม อุษา พาณิชปฐมพงศ์ พรชุลี สุภัทรชัยพิศิษฏ์ และ สุวิชา ลิ้มเจริญสุข

REVIEWS

33 **The inducible isoform of cyclo-oxygenase(COX-2):new target for antiinflammatory therapy**

P. Akarasereenont

43 การใช้ยารักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pyroli*

สุกิจ รุ่งอภินันท์

55 **New Drug Monitor**

P. Akarasereenont

บรรณาธิการแถลง

ท่านสมาชิกทุกท่านคงจะสังเกตุเห็นว่า วารสารเภสัชวิทยาฉบับปีที่ 19 เล่มที่ 1 (เดือนมิถุนายน 2540) นี้มีรูปแบบที่แตกต่างไปจากฉบับก่อน มีความแปลกใหม่ที่มีสีสันสดใสขึ้นทั้งปกหน้าและปกหลัง และคาดว่าในฉบับต่อไปก็คงจะมีการปรับปรุงให้คุณภาพวารสารดียิ่งขึ้น เพื่อเตรียมรับกับการฉลองครบรอบ 20 ปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยที่จะมีขึ้นในปีหน้า (พ.ศ.2541) เป็นที่น่ายินดีที่สมาคมของเราจะมีอายุครบ 20 ปีบริบูรณ์แล้วในปีหน้า ในปีที่ 19 นี้เป็นปีที่ดีที่พวกเราชาวเภสัชวิทยาน่าจะได้ตื่นตัวกันมากขึ้นที่จะผลิตผลงานทางวิชาการ ไม่ว่าจะเป็นผลงานวิจัย รายงานผู้ป่วย ตลอดจนบทความทางวิชาการที่ทันต่อการเปลี่ยนแปลงของวิทยาการกันออกมามากขึ้น และก็เป็นที่แน่นอนอยู่แล้วที่ วารสารเภสัชวิทยา ของเราจะยินดีรับใช้เพื่อนสมาชิกชาวเภสัชวิทยาทุกท่าน

วารสารฉบับนี้ยังคงเข้มข้นด้วยเนื้อหาทางวิชาการตามแบบฉบับของ ชาวเภสัชวิทยา บทความทางวิชาการที่น่าสนใจและทันสมัยทั้งภาษาอังกฤษและไทย คาดว่าในฉบับต่อไปจะยังคงรูปแบบนี้ไว้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบทความทางวิชาการที่ทันสมัยเพื่อบริการแก่ท่านสมาชิกได้มีโอกาสรับรู้วิทยาการให้ทันกับโลกที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว

เป็นที่น่ายินดีว่าฉบับนี้สามารถออกได้ตามกำหนด เนื่องจากเพื่อนสมาชิกได้ร่วมมือกัน ส่งเรื่องกันมาแต่เนิ่นๆตามที่ได้ขอไปในฉบับที่แล้ว และที่น่ายินดีอีกประการหนึ่งก็คือ ฉบับนี้ได้มีผลงานทางวิชาการจากเพื่อนสมาชิกจากทุกภาคของประเทศไทย นั่นเป็นนิมิตรหมายที่ดีว่า วารสารเภสัชวิทยา ได้ทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางการติดต่อระหว่างสมาชิกของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยภายในประเทศได้สมบูรณ์แบบในระดับหนึ่ง และจะดียิ่งขึ้นถ้ามีผลงานจากต่างประเทศมาร่วมบ้าง คงต้องฝากหน้าที่นี้แก่ท่านสมาชิกทุกท่าน

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนช่วยให้วารสารฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์ ขอบพระคุณบริษัทที่สนับสนุนค้านงบประมาณและท่านสมาชิกที่มีอาวุโสทุกท่านที่มีส่วนช่วยเป็นอย่างมากในการช่วยอ่านผลงานทางวิชาการที่ส่งมา และให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์กับคุณภาพของผลงานทางวิชาการทุกเรื่องที่ลงในฉบับนี้ ถ้าวารสารฉบับนี้มีข้อบกพร่องประการใด หรือมีข้อติชมประการใดก็เชิญทุกท่านเขียนแจ้งมาได้ที่กองบรรณาธิการ

แล้วพบกันใหม่ในฉบับหน้าที่ควรจะเป็นฉบับส่งท้ายปีเก่าต้อนรับปีใหม่ที่เราตั้งใจไว้ให้เป็นของขวัญปีใหม่แด่สมาชิกทุกท่าน

รศ.ภญ.ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

ANTIOXIDANT VITAMINS AND LIPID PEROXIDATION ABNORMALITIES IN THAI PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Kanlaya Tiensong [1], Chaweewan Prucksunand [1], Leena Ong-ajyooth[1], Sompong Ong-ajyooth [2]Panya Khunawat [1] and Suwat Wimolwattanapan [1].

[1]Department of Pharmacology ; [2]Division Nephrology, Department of Medicine; [3]Department of Biochemistry. Faculty of Medicine Siriraj Hospital ,Mahidol University.

ABSTRACT

Oxidative stress has been shown from other publications to play an importance role in pathogenesis of renal disease and the progress of the disease up to end stage. The present study was performed in 54 Thai chronic renal failure (CRF) patients with oxidative stress status and was compared to 32 normal subjects. The results revealed that CRF patients were deficient in red blood cell α-tocopherol(vitamin E). These patients had higher rates of lipid peroxidation and were highly susceptible to red cell hemolysis. The results thus confirmed the existence of impaired antioxidant system. Our study also suggested that oral supplementation of α-tocopherol in chronic renal failure patients should be further study.

Keywords: antioxidant vitamins, lipid peroxidation, chronic renal failure.

INTRODUCTION

It has been conceived that reactive oxygen species(ROS) play a major role as mediators of tissue injury in both immune-inflammatory process and ischemia[1]. More recently, the reactive oxygen species were considered to involved in the pathogenesis of renal injury and glomerulonephritis as well[2]. ROS can be generated from activated infiltrating blood cells and from renal cells themselves[3].They invade the renal tissue and induce renal cell injury. The injury is not only directed from the serious effect of ROS but also from the work load of remnant kidney[4]. ROS react with the membrane lipids and may contribute in the kidney cell injury. This results in the increase of whole-kidney MDA (Malondialdehyde) content. The MDA represents an index of peroxidation of polyunsaturated fatty acid by ROS ,which is considered to be quantitative indicators of the peroxidation reaction of ROS[5].

In Thailand, the CRF remains a major medical problem because of its increasing incidence and high costs of long term dialysis program and transplantation. However, very little information on oxidative stress and the importance of antioxidant vitamins in Thai chronic renal failure patients is available. For these reasons, the present work was investigated on the oxidative stress, lipid peroxidation products and the antioxidant capacity such as antioxidant vitamins, in Thai chronic renal disease patients with varying degrees of renal dysfunction. Thai chronic renal failure patients from both out-and in-patients of Medicine Department, Siriraj Hospital were enrolled in this study with informed consents. For the purpose of comparison, healthy volunteers from hospital staff and personnels were constituted as normal control group.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was studied in 54 chronic renal failure patients (19 males and 35 females),age range from 20 to 72 years (average 45.77 ± 14.26) recruited with informed consents. All subjects were free from diabetes mellitus, chronic respiratory insufficiency, intercurrent infection, hepatic disorder, alcohol ingestion and cigarette smoking. None of them had either blood or plasma transfusion during the last 3 months preceding the study. Iron and vitamins supplements were stopped 2 weeks before blood and urine determinations. The subjects were divided into 5 groups according to severity of the renal failure, represented by serum creatinine levels. : Group I = serum creatinine ≤ 2 mg/dl. ; Group II = serum creatinine >2 up to 4 mg/dl ; Group III = serum creatinine >4 up to 8 mg/dl; Group IV = serum creatinine >8 up to 12 mg/dl and Group V = serum creatinine > 12 mg/dl.

There were 33 cases of glomerulonephritis, 11 cases of nephrosclerosis, 7 cases of chronic tubulointerstitial nephritis, 1 case of polycystic kidney disease and 2 cases of unclassified etiology. Thirty-two healthy volunteers (16 males and 16 females), aged from 18 to 50 years(average 30.69 ± 8.63) were as controls. Fresh and heparinized blood samples were obtained for the plasma and urine lipid peroxide were determined by malondialdehyde (MDA) formation[6,7]. The erythrocyte and plasma antioxidant vitamins were performed by using high performance liquid chromatography[8,9]. All results are expressed as the mean ± SD. Statistical

analysis was analyzed using unpaired two tailed Student's t-test. Statistical significance level was defined as $P<0.05$

RESULTS

The clinical, chemical and hematological data of the 54 CRF patients and 32 normal control are observed. The typical laboratory alterations of chronic renal failure patients were apparent. Compared to the normal group, CRF patients has elevated serum creatinine, blood urea nitrogen and urine protein whereas low hemoglobin concentration and hematocrit were observed. These differences are highly statistically significant.

The plasma cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein, low-density lipoprotein concentrations were significantly higher in CRF patients. CRF patients contained significantly lower concentration of high-density lipoprotein. Average concentrations of plasma lipid peroxidation product (MDA) and urine MDA in CRF patients were significantly higher than control (table 1). In addition, the elevated plasma MDA in group 1 and 2 of the CRF patients had a trend to increase comparing to the other group.

Antioxidant capacity of CRF patients showed a clear cut decrease in red blood cell vitamin E. The red blood cell vitamin E in CRF patients and normal subjects are shown in table 1. However, the mean plasma levels of vitamin E in CRF patients were not lower than that of the normal control group. The result also showed that other antioxidant vitamins such as vitamin A and β-carotene were not difference between two groups.

Table 1 Plasma ; urine lipid peroxidation product (MDA); erythrocyte vitamin E; plasma antioxidant vitamins (vitamin A, E and β-carotene) at different state of renal dysfunction in patients and in normal subjects.

Data	Control (n=32)	Patients					
		All (n=54)	group 1 (n=12)	group 2 (n=8)	group 3 (n=13)	group 4 (n=13)	group 5 (n=8)
Plasma MDA(μmol/l)	7.39 ±3.39	92.49 ±61.66	123.50 ±54.47*	146.43 ± 84.44*	83.85 ±61.38*	64.23 ±35.70*	69.38 ±45.55*
Urine MDA (nmol/Ccr.)	32.08 ±24.0	246.14 ±325.16*	63.49 ±67.17*	129.98 ±85.11*	200.66 ±239.79*	429.47 ±363.59*	548.77 ±621.92*
RBC vitamin E (μg/ml PRC)	3.38 ±0.45	2.23 ±0.52	2.17 ±0.41*	2.32 ±0.79*	2.36 ±0.36*	2.25 ±0.53*	1.97 ±0.56*
Plasma vit-E (mg/dl)	1.82 ±0.53	1.88 ± 0.59(NS)	2.22 ± 0.91(NS)	2.09 ± 0.73(NS)	1.73 ± 0.59(NS)	1.73 ± 0.55(NS)	1.68 ± 0.62(NS)
Plasma vit-A (mg/dl)	0.23 ±0.01	0.23 ± 0.08(NS)	0.22 ± 0.07(NS)	0.25 ± 0.01(NS)	0.22 ± 0.01(NS)	0.24 ± 0.01(NS)	0.21 ± 0.01(NS)
Plasma β-carotene (mg/dl)	0.04 ±0.04	0.041 ± 0.04(NS)	0.035 ± 0.05(NS)	0.043 ± 0.04(NS)	0.049± 0.05(NS)	0.044 ± 0.04(NS)	0.03 ± 0.03(NS)

value are mean ± SD , * $P < 0.05$, NS = non significance

DISCUSSION

The present study implied the existence of impaired antioxidant systems in Thai chronic renal failure patients as the results of their were compared to that of the normal subjects. The reduced red blood cell vitamin E levels corresponded with prior results[10] . Our data indicated that CRF patients has a higher rate of lipid peroxidation.The lipid peroxidation product : MDA per nephron was increased significantly in both plasma and urine.

Plasma α-tocopherol (vitamin E) is readily influenced by the plasma lipid concentration[11]. Our results agreed with previous publication indicating that the plasma levels of α-tocopherol are in normal range in Thai chronic renal failure. Our results also confirmed the assumption that the content of α-tocopherol in red blood cells is significantly lower than in the normal level. Dietary deficiency in α-tocopherol leads to decrease GFR, nephron enlargement and tubulointerstitial disease[12]. There are several works focused on the increased usage of α-tocopherol by red blood cell membrane in such patient[13]. Studies on the depletion of α-tocopherol on the hematopoietic system of several species has showed the changes in red blood cell mass, red cell size , and the sensitivity of the red cell to hyperoxia and peroxide[4].

α-Tocopherol status has been traditionally determined by measuring plasma α-tocopherol levels but only a few investigation of α-tocopherol levels in red cells was obtained owing to technical difficulties of the assay[13]. Erythrocytes α-tocopherol may be good indicators of α-tocopherol nutritional status and refect the content of α-tocopherol in membranes[14].

CONCLUSION

The result of the present study should be concluded that Thai chronic renal failure patients were subjected to oxidative stress as indicated by deficiency in α-tocopherol in red blood cell and increasing of lipid peroxidation. Suffering from α-tocopherol deficiency or under prooxidant stress has been claimed to biochemical and subcellular damage by lipid peroxidation[15]. Oxidative damage to polyunsaturated lipids in tissue membranes (lipid peroxidation), a free radical process, is a widely accepted mechanism for cellular injury. Malondialdehyde is one of the products of lipid peroxidation which appears to be produced in relatively constant proportion to lipid peroxidation. It is therefore a good indicator of the rate of lipid peroxidation[16]. Our study also suggested that oral supplementation of α-tocopherol in chronic renal failure patients should be further study.

REFERENCES

1. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass.*Physiological reviews.*1979;59 (1) :137-164.
2. Johnson RJ,Lovett D,Lehrer RI,Couser EG,Klebanoff SJ.Role of oxidants and proteases in glomerular injury. *Kidney Int.*1994;45:352-359.
3. Nath KA,Fischereder M, Hostetter TH.The role of oxidants in progressive renal injury. *Kidney Int.*1994;45 (Suppl 45):111-115.
4. Kayden HJ, Bjornson L. The dynamics of vitamin E transport in the human erythrocyte. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203 :127-139.
5. Vanella A et al. Superoxide dismutase activity and reduced glutathione content in erythrocytes of uremic

patients on chronic dialysis. *Acta Haematol*.1983;70:312-315.
6. Nath KA,Hostetter MK, Hostetter TH.Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rat : interactions of dietary acid load, ammonia and complement component C_3. *J Clin Invest* .1985 ; 76 : 667-675.
7. Laurent B,Ardaillou R. Reactive oxygen species : production and role in the kidney. *Am J Physio. 1986*; 251: 765-776.
8. Miller KW, Yang CS. An Isocratic high performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol α-tocopherol, and various carotenoids. *Anal Biochem* .1985 ; 145 : 21-26.
9. Sierra C, Pastor Mc, Ramon M de. Liquid chromatography determination of α-tocopherol in erythrocytes. *Clin Chim Acta* .1992 ; 208 : 119-126.
10. Paul JL,Man NK,Moatti N,Raichvarg, D. Membrane phospholipid peroxidation in renal insufficiency and chronic renal hemodialysis. *Nephron*.1991;12(1) : 4 -7.
11. Horwitt HK,Harvey CC,Dahm CH,Searcy MT.Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann NY Acad Sci* .1972;203: 233-236.
12. Nath KA,Salahudeen AK,Clark EC, Hostetter MK, Hostetter TH. Role of cellular metabolites in progressive renal injury. *Kidney Inter.* 1992 ; 42 (Suppl 38):103-113.
13. Ono K. Effects of large dose vitamin E supplementation on anemia in hemodialysis patients.*Nephron.* 1985; 40(4): 440-445.
14. Lehmann J. Comparative sensitivities of tocopherol levels of platelets, red blood cells and plasma for estimating vitamin E nutritional status in rats. *Am J Clin Nutr* .1981 ; 34 : 2104-2110.
15. Tudhope GR, Hopkins J. Lipid peroxidation in human erythrocytes in tocopherol deficiency. *Acta haematol.* 1975 ; 53 : 98-104.
16. Tappel Al. Vitamin E and free radical peroxidation of lipids. *Ann NY Acad Sci. 1972 ; 203 : 12-28.*

"โสม"กับความเครียด!

รศ.ดร.ภญ. นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์

"โสม" มีหลายชนิด แต่ชนิดที่สำคัญและนำมาใช้เป็นยากันมากที่สุด คือ โสมเกาหลีหรือโสมคน ซึ่งมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Panax ginseng* C.A. Meyer "โสม" มีสารไกลโคไซด์ ชื่อจินเซโนไซด์ (ginsenosides) ซึ่งเป็นสารสำคัญที่แสดงฤทธิ์ทางยา ปัจจุบันได้มีการนำมาปรับปริมาณจินเซโนซายด์ให้เหมาะสมและคงที่ เช่น จินเซโนซายด์ จี 115

โสมกับความเครียด

มีนักวิทยาศาสตร์กล่าวถึงฤทธิ์ของโสมไว้ว่า เป็นพวกที่มีฤทธิ์ช่วยปรับสภาพร่างกายให้ทนต่อสิ่งกดดันจากทั้งภายในและภายนอก (adaptogenic agent) การแสดงฤทธิ์ของโสมไม่ได้เจาะจงต่อระบบใดระบบหนึ่งในร่างกายโดยเฉพาะ เชื่อว่าอาจออกฤทธิ์ผ่านฮอร์โมนและสารอื่นในร่างกาย เช่น ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตและฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ เป็นต้น [1]

การศึกษาฤทธิ์ต้านความเครียด

ในการศึกษาฤทธิ์ต้านความเครียดของโสมมีหลายวิธี เช่น การทำให้หนูถีบจักรเกิดความเครียดโดยจับให้ว่ายน้ำเย็น แล้วพบว่าโสมทำให้หนูว่ายน้ำได้นานขึ้น [2] หรือชักนำให้เกิดความเครียดโดยให้อยู่ในที่ร้อนอุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลาประมาณ 15 นาที ซึ่งจะทำให้ระดับคอร์ติโคสเตอรอยด์ในซีรัมและโมโนอะมีนในสมอง ตลอดจนระบบภูมิคุ้มกันเกิดการเปลี่ยนแปลง พบว่าโสมสามารถต้านการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นดังกล่าวนั้นได้ [3, 4] การให้โสมสกัดเดี่ยว ๆ หรือให้ผสมกับสารอื่น แก่หนูถีบจักรเพศผู้จะช่วยป้องกันความเครียด โดยดูจากพฤติกรรมทางเพศและการเรียนรู้ [5]

การเปรียบเทียบฤทธิ์กับยาอื่น

มีการศึกษาฤทธิ์ของโสมขาวและโสมแดงในหนูถีบจักรและหนูขาว โดยให้ทางปากในขนาด 20 และ 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน ทำการศึกษาในหลายรูปแบบ เปรียบเทียบกับการให้ยาไดอะซีแพม ซึ่งมีฤทธิ์คลายความวิตกกังวล โดยฉีดยาไดอะซีแพมในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าช่องท้องครั้งเดียว พบว่าโสมให้ผลคล้ายยาไดอะซีแพม [6]

เอกสารอ้างอิง

1. Sandberg F. Vitality and senility - the effects of the ginsenosides on performance. Svensk Farmaceutisk Tidskrift 1980; 84:499-502. 2. Grandhi A, Mujumdar AM, Patwardhan B. A comparative pharmacological investigation of Ashwagandha and Ginseng. J Ethnopharmacol 1994; 44:131-5. 3. Luo YM, Cheng XJ, Yuan WX. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. Chung-Kuo Yao Li Hsueh Pao-Acta Pharmacologica Sinica 1993; 14:401-4. 4. Yuan WX, Wu XJ, Yang FX, Shang XH, Zhang LL. Effects of ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. Chung-Kuo Yao Li Hsueh Pao-Acta Pharmacologica Sinica 1989; 10:492-6. 5. Bao T, Uayama T, Hinata K, Saito H. Effect of red ginseng, vitamins and their preparations (III) : effect on sex and learning behaviors in stressed male mice. Yakuri to Chiryo 1984; 12:1470-6. Through Chemical Abstracts 1984; 101:163656m. 6. Bhattacharya SK, Mitra SK. Anxiolytic activity of *Panax ginseng* roots : an experimental study. J Ethnopharmacol 1991; 34:87-92.

พร้อมทุกจังหวะชีวิต

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

บำรุงร่างกาย และจิตใจ เมื่ออ่อนเพลีย

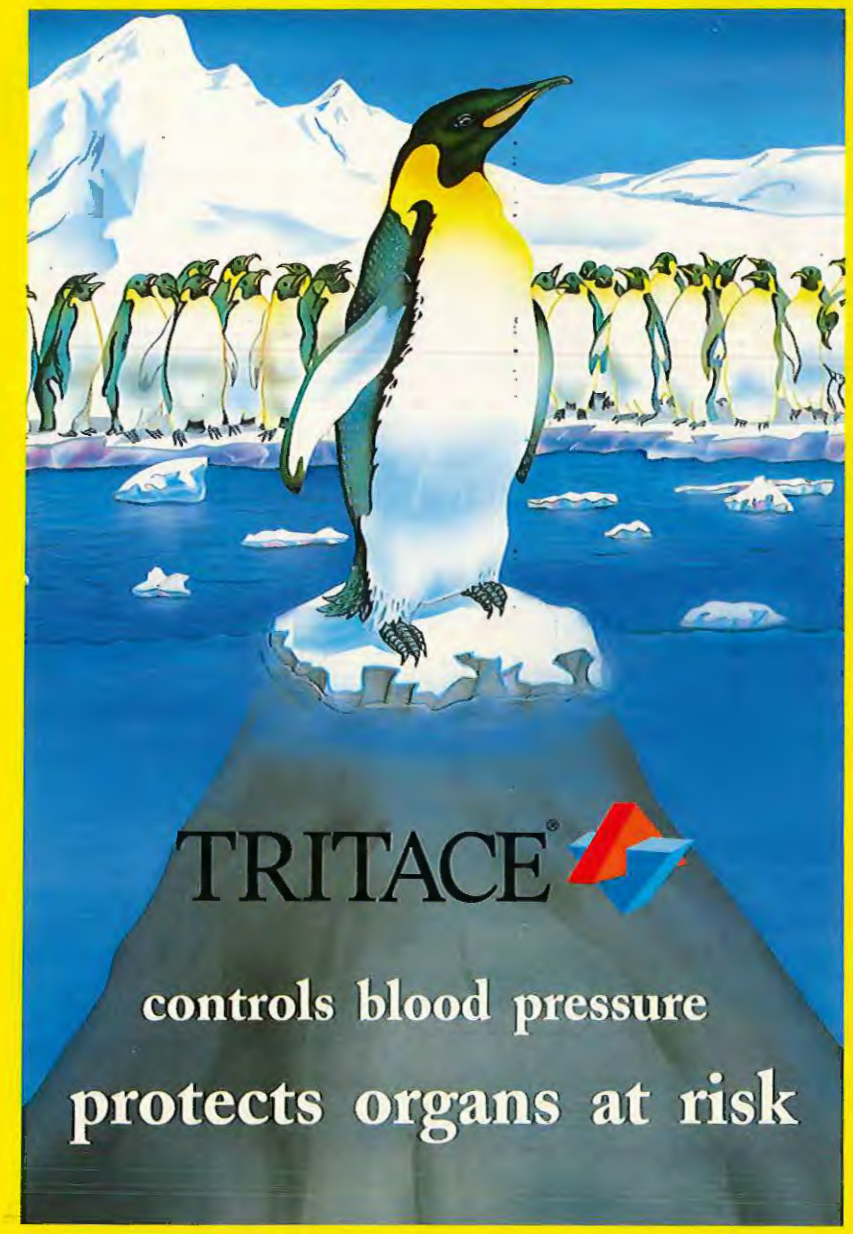
G 115 โสมสกัดสูตรเฉพาะ ที่ผ่านขบวนการปรับให้ได้มาตรฐานแล้ว
G 115 เครื่องหมายการค้า ลิขสิทธิ์ของบริษัท ฟาร์มาตอน จำกัด สวิตเซอร์แลนด์

จินซานา®
จินซีโนซายด์ จี 115

เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์
โทร.308-2100,308-2120

TRITACE®

The cardioprotective, nephroprotective and vasoprotective converting enzyme inhibitor.



Treat hypertension

Regress myocardial hypertrophy

Improve organ function

Triple target organs protection
- the heart
- the vessel
- the kidney

Advanced

Converting

Enzyme inhibitor

Prescribing Information : Composition : Each capsule/tablet contains 1.25 mg/2.5 mg/5 mg ramipril. **Indications :** Hypertension, Congestive heart failure, Post myocardial infarction **Contraindications :** Hereditary angioneurotic oedema. pregnancy, lactation. **Precautions :** History of hereditary angioneurotic oedema, impaired renal function, impaired liver function. **Adverse reactions :** Nausea, dizziness, headache and dry cough, hypersensitivity reactions include pruritis, rash and fever. **Interactions :** Diuretics or other antihypertensives may potentiate the antihypertensive response. Potassium sparing diuretics may increase risk of hyperkalaemia. **Dosage and administration Hypertension :** The treatment is started with 2.5 mg daily. May increase to 5 mg. up to maximum dose of 10 mg. daily. **Congestive heart failure :** 1.25-10 mg. once or twice daily, **Post MI :** 2.5-5 mg. twice daily. (เฉพาะผู้ประกอบโรคศิลปะ)

TR 1005 1/96

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

Hoechst Marion Roussel
The Health Care Division of Hoechst

Hoechst

HYPERTENSION

IS THE "TIP OF THE ICEBERG"

OF A CLUSTER

OF CARDIOVASCULAR RISKS.

SINGLE DOSE PHARMACOKINETIC COMPARATIVE STUDIES BETWEEN INTRAMUSCULAR ACETAMINOPHEN FORMULATION WITH AND WITHOUT LIDOCAINE IN HEALTHY THAI VOLUNTEERS

Wibool Ridtitid, Malinee Wongnawa, Benjamas Janchawee, Somsmorn Chittrakan, Methi Sunbhanich and Weerawat Mahathanatrakul

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai Campus, Songkhla 90112, Thailand.

ABSTRACT

The pharmacokinetics of two commercial brands of intramuscular acetaminophen formulation, with and without lidocaine, were studied and compared in nine healthy Thai male volunteers after a single intramuscular dose. No significant differences ($P > 0.05$) in the volume of distribution (V_d), plasma drug clearance(Cl_p) and area under the concentration-time curve (AUC) between the two formulations were observed, however, there were significant differences ($P < 0.05$) in the absorption rate constant (K_a), absorption half-life [$t_{½}$ (abs)], and peak plasma concentration (C_{max}) between the two intramuscular acetaminophen formulations ($3.79 \pm 1.32\ h^{-1}$, 0.20 ± 0.07 h, and $4.08 \pm 0.52 \mu g.ml^{-1}$ for acetaminophen 300 mg VS $2.55 \pm 0.66\ h^{-1}$, 0.29 ± 0.07 h, and $3.68 \pm 0.45\ \mu g.ml^{-1}$ for acetaminophen 300 mg plus lidocaine 20 mg, respectively) used in this study. These data indicate that the absorption rate of acetaminophen in the formulation with lidocaine was significantly reduced . The C_{max} acetaminophen in the presence of lidocaine was also reduced($P < 0.05$). However, the C_{max} of these two formulations were lower than the lower limit of plasma acetaminophen effective concentrations (10 - 20 $\mu g.ml^{-1}$). Therefore, it is doubtful whether these two intramuscular acetaminophen formulations are useful for their analgesic antipyretic actions.

Keywords: acetaminophen, pharmacokinetic, lidocaine, intramuscular.

INTRODUCTION

Acetaminophen, usually called paracetamol in some regions of the world , was first introduced in medical treatment by Von Mering in 1893[1]. It has antipyretic and analgesic properties similar to aspirin [2] but it is well tolerated and produces fewer side effects than aspirin[3].Unlike aspirin, acetaminophen has only weak anti-inflammatory activity. At therapeutic doses acetaminophen is a very safe analgesic drug. It may produce acute centrilobular hepatic necrosis when taken in overdose[4].The incidence of acetaminophen overdose steadily increase as its use (instead of aspirin) as an antipyretic and analgesic increase[3,5].

Currently, several acetaminophen dosage forms are commercially available in the market as elixir, syrup, tablet, rectal suppository and formulation for intramuscular injection. Pharmacokinetic data of acetaminophen were reported after intravenous and oral administration[6]. However, comparative pharmacokinetic studies among the intramuscular acetaminophen formulations in healthy Thai male subjects have not been performed. In Thailand, the intramuscular acetaminophen dosage form is often prescribed by some physicians when rapid antipyretic and analgesic actions are desired. The acetaminophen formulations for intramuscular injection in Thailand are quite different among the pharmaceutical manufactures. However, it differs only the lidocaine hydrochloride containing in the formulations. The widely used intramuscular formulations are those which contain only acetaminophen 300 mg or formulation containing acetaminophen 300 mg plus lidocaine hydrochloride 20 mg dissolved in 2 ml steriled vehicle for injection. Lidocaine remains one of the most frequently used antiarrhythmic drugs for the treatment of acute ventricular arrhythmias following myocardial infarction, including digitalis toxicity[7,8]. The other widely use of lidocaine is as local anesthetic for infiltration to reduce pain [9].The purpose of adding lidocaine in the formulation is to reduce pain at the injection site because it has a local anesthetic activity. At present, comparative studies on pharmacokinetic among acetaminophen intramuscular formulations have not been investigated in healthy Thai male subjects. Thus, this study was designed to compare the kinetics of the two brands of intramuscular acetaminophen formulations obtained from the same pharmaceutical manufacturer in healthy volunteers and also to investigate the effect of lidocaine which was added into the intramuscular acetaminophen formulation on the pharmacokinetic of acetaminophen as well.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Nine adult healthy Thai male volunteers aged 17-32 years and weighing 54-69 kg. They gave written informed consent to the study which was approved by the Ethics Committee for Human Experimentation, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai, Thailand. The subjects were considered to be healthy on the basis of medical history, physical examination and routine laboratory tests (CBC, renal and liver function tests). They were all non-smokers but some took coffee or alcohol occasionally. Subjects were asked to abstain from any medications, alcohol or coffee 2 weeks prior to the study and during the study.

Drugs

The standard acetaminophen was obtained from Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo, U.S.A.). Two commercial brands of acetaminophen formulation for intramuscular injection which were manufactured and marketed in Thailand by the same Pharmaceutical manufacturer were selected for this study. One contains only acetaminophen 300 mg, the other comprises of acetaminophen 300 mg and lidocaine hydrochloride 20 mg. All ingredients were dissolved in 2 ml of steriled vehicle for intramuscular use only.

Drug administration

The present series of investigation comprised of two separated phase-randomized crossover studies, performing at 3 weeks apart. The experimental design was identical in each phase. A single intramuscular dose of each commercial brand of acetaminophen formulation was given to each subject. They were administered in a 2 ml volume by intramuscular injection into the deltoid muscle. An intravenous catheter cannula NO. 20G (Nipro Safelet Cath ®, Nipro Medical Industries Ltd., Japan) was inserted into a forearm vein and kept patent with heparinized saline (heparin 5 $IU.ml^{-1}$). Venous blood samples (5 ml) were collected in heparinized tubes (heparin 1 $IU.ml^{-1}$ blood) before and at 10,20,30,45 minutes, 1,1.5,2,3,4,6 and 8 h after drug administration. The venous blood samples were immediately centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes, then plasma was separated and frozen at -20°C until analyzed.

Acetaminophen analysis

Plasma acetaminophen was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet detection as described previously. [10] The HPLC system consisted of a Jasco PU-980 pump, a Rheodyne injector with a 20 µl sample loop and a Jasco UV 975 detector. Detection was made with the variable wave length UV detector set at 254 nm and peak area was measured with a Jasco 807-IT integrator. A Jasco recorder attenuation was set at 32 and chart speed was 2 mm per minute. Separation was achieved on reversed-phase µ-Bondapak C18 column (30 cm × 3.9 mm I.D., Particle size 10 µm). A guard-pack precolumn module was used to obviate the effect of rapid column degeneration. The mobile phase was 5% acetonitrile in 95% 20 mM orthophosphoric acid and adjusted to pH 3.0 with 20% potassium hydroxide. The flow rate was 2 ml per minute. The calibration curve for acetaminophen peak area was linear in the concentration range of 1 - 20 $\mu g.ml^{-1}$ ($r = 0.999$). Coefficient of variations of mean normalised peak area at the calculated concentration in this study were less than 5%. An average recovery of acetaminophen from plasma was above 95%.

Pharmacokinetic analysis

The kinetic behavior of acetaminophen was described by mathematical functions derived from a one-compartment model in which the distribution of the drug between blood and tissues is instantaneous and the elimination of the drug is a first-order process. [11] The maximum plasma acetaminophen concentration (C_{max}) and the time at which these were reached (t_{max}) were obtained by inspection of plasma concentration versus time profiles. The elimination rate constant (K_e) was estimated and determined by linear least-square regression analysis of the linear

segment of the log plasma drug concentration-time profile. The half life ($t_{½}$) of drug were calculated simply by dividing K_e into 0.693. Area under the concentration-time curve (AUC) for each acetaminophen formulation were calculated by the linear trapezoidal method. Plasma drug clearance (Cl_p) were determined by Dose/AUC. The volume of distribution (V_d) were estimated from Cl_p / K_e . The absorption rate constant (K_a) were determined by the method of residuals and the absorption half-life, $t_{½}$ (abs) was calculated by dividing K_a by 0.693.

Statistical analysis

Pharmacokinetic parameters of acetaminophen after administration of each commercial brand formulation were compared by the Student's paired, two-tailed t-test with differences considered significant at $P< 0.05$. Data were presented as the mean ± SD. (n = 9). In addition, the 95% confidence interval for the difference between mean values was calculated.

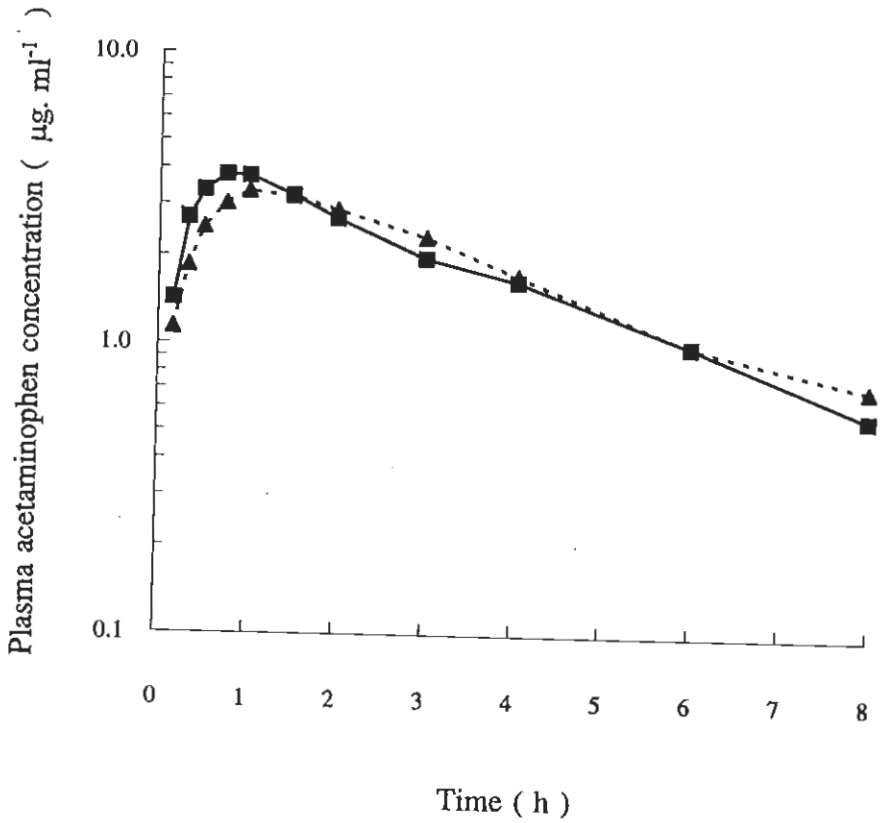


Figure 1. Mean plasma acetaminophen concentrations of two commercial brands of intramuscular acetaminophen formulations after single intramuscular dose in nine healthy subjects (Acetaminophen 300 mg: ■—■; Acetaminophen 300 mg plus lidocaine 20 mg: ▲- -▲).

RESULTS

Nine adult male healthy Thai volunteers enrolled and completed this study. There were no reported medical events in all phases of the study. The mean plasma concentrations versus time profiles and pharmacokinetic parameters (mean ± SD) for each commercial brand of intramuscular acetaminophen formulation, with and without lidocaine, are illustrated in Fig. 1 and shown in Table 1, respectively. There were significant difference ($P < 0.05$) in C_{max}, $t_{½}$ (abs) and K_a between the two intramuscular acetaminophen formulations used in this study. Comparison on the basis of C_{max}, $t_{½}$ (abs) and K_a of these two formulations, it suggested that lidocaine reduced the absorption rate of acetaminophen and its peak plasma concentration after intramuscular administration. However, It was noted that C_{max} of both intramuscular acetaminophen formulations were 4.08 ± 0.52 and 3.68 ± 0.45 $\mu g.ml^{-1}$, respectively.

Table 1 Pharmacokinetic parameters of acetaminophen after a single intramuscular dose of two drug formulations in nine healthy subjects. Values are presented as mean ± s.d.(n = 9).

Pharmacokinetic parameters	*Acetaminophen formulations*[a]				
	Acetaminophen 300 mg	*Acetaminophen 300 mg plus lidocaine HCl 20 mg*	*P value*	*Mean difference*	*95% confidence interval of the difference*
C_{max} ($\mu g.ml^{-1}$)	4.08 ± 0.52	3.68 ± 0.45	S (P = 0.0326)	-0.3989	-0.7553 to -0.0425
t_{max} (h)	0.86 ± 0.18	1.14 ± 0.44	NS (P = 0.1175)	0.2778	-0.0874 to 0.6430
$t_{1/2}$ (abs) (h)	0.20 ± 0.07	0.29 ± 0.07	S (P = 0.0216)	0.0856	0.0163 to 0.1549
$t_{1/2}$ (h)	2.50 ± 0.72	2.60 ± 0.63	NS (P = 0.6516)	0.1011	-0.3961 to 0.5984
V_d ($L.kg^{-1}$)	1.01 ± 0.17	1.10 ± 0.29	NS (P = 0.3201)	0.0878	-0.1032 to 0.2787
K_a (h^{-1})	3.79 ± 1.32	2.55 ± 0.66	S (P = 0.0230)	-1.2389	-2.2573 to -0.2205
K_e (h^{-1})	0.31 ± 0.13	0.28 ± 0.08	NS (P = 0.5339)	-0.0222	-0.1011 to 0.0566
AUC ($\mu g.ml^{-1}.h$)	14.64 ± 2.42	14.27 ± 2.79	NS (P = 0.4031)	-0.3700	-1.3365 to 0.5965
Cl_p ($ml.min^{-1}.kg^{-1}$)	5.02 ± 1.74	5.07 ± 1.52	NS (P = 0.8342)	0.0478	-0.4618 to 0.5574

[a] Commercial brands of intramuscular formulation and produced by the same pharmaceutical manufacturer

S : Significant difference ($P < 0.05$)

NS : Not significant difference ($P > 0.05$)

DISCUSSION AND CONCLUSION

Acetaminophen is an over-the-counter analgesic and antipyretic widely used either alone or in fixed combination. Commercial brands of intramuscular acetaminophen formulations are often prescribed by some physicians both in private clinics and hospitals. At present, we still do not have any information of the comparative studies on pharmacokinetic data of various intramuscular acetaminophen formulations in healthy subjects. However, disposition and absorption of several acetaminophen dosage forms have been demonstrated both in normal and diseased human subjects. Acetaminophen is poorly absorbed from the stomach but its absorption occurs mainly in the small intestine by passive diffusion with first-order kinetics, therefore, the rate of absorption depends on the gastric emptying rate [1,11]. In healthy subjects, acetaminophen is well absorbed from the gastrointestinal tract after oral administration. It has a volume of distribution of approximately 0.9 litre.kg $^{-1}$ (V_d). The plasma half-life ($t_{\frac{1}{2}}$) ranges from 1.9 to 2.5 h and the total body clearance from 4.5 to 5.5 ml.kg $^{-1}$. min $^{-1}$[1]. In addition, acetaminophen is also well absorbed from the rectum, even though the rate of absorption is slower than following oral administration[12,13]. Mean peak plasma acetaminophen concentrations in fasting healthy subjects occur within 15-30 min following an oral solution administration[14] ;and at 20 min[15] , 60 min[16] and 1.4 h[17] after ingestion of acetaminophen tablets. In the present study , mean peak plasma acetaminophen concentrations of the formulation with and without lidocaine occurred at 1.14 ± 0.44 and 0.86 ± 0.18 h ($P > 0.05$), respectively after intramuscular administration. We also found that C_{max}, $t_{\frac{1}{2}}$ (abs) and K_a of these two intramuscular acetaminophen formulations, with and without lidocaine, were significantly different ($P < 0.05$). Therefore, we suggested that lidocaine, added into the formulation altered the acetaminophen pharmacokinetics by reducing the rate of acetaminophen absorption after intramuscular administration. Mean peak plasma acetaminophen concentration(C_{max}) was also decreased in the lidocaine-added formulation. However, all pharmacokinetic parameter values except C_{max} of the two commercial brands of intramuscular acetaminophen formulation in healthy volunteers were similar to the previously reported by many investigators. It must be noted that C_{max} of the two intramuscular acetaminophen formulations, with and without lidocaine, used in this study were 3.86 ± 0.45 and 4.08 ± 0.52 μg.ml $^{-1}$) respectively, which were lower than the lower limit of the plasma acetaminophen effective concentrations for analgesic and antipyresis (10-20 μg. ml^{-1})[1,6]. According to these data, we suggested that a physician should carefully consider before prescribing these two intramuscular acetaminophen formulations to the patients for their analgesic and antipyretic actions. The doses of intramuscular acetaminophen injection given to patients should be increased to achieve the plasma therapeutic level.

In summary, our study has demonstrated that the intramuscular acetaminophen formulation with lidocaine compared to that without lidocaine was only significantly different in C_{max} , $t_{\frac{1}{2}}$ (abs) and K_a . Therefore, we can imply that lidocaine added into the intramuscular formulation alters the C_{max} , $t_{\frac{1}{2}}$ (abs) and K_a of acetaminophen, which reflect to the decrease in acetaminophen absorption rate after intramuscular administration. Its peak plasma concentration of the formulation with lidocaine was also reduced by

lidocaine as evidence shown by decreasing C_{max} . However, the results in this study presented here also showed that C_{max} of these two intramuscular acetaminophen formulations are much lower than the lower limit of plasma acetaminophen effective concentrations. For more information, our next study will compare the pharmacokinetic parameters among different brand names of intramuscular acetaminophen formulation produced by several pharmaceutical manufacturers in Thailand in normal subjects. These studies would provide more information to a physician for decision making for drug selection which intramuscular acetaminophen formulation should be prescribed or avoided in medical practice.

ACKNOWLEDGEMENT

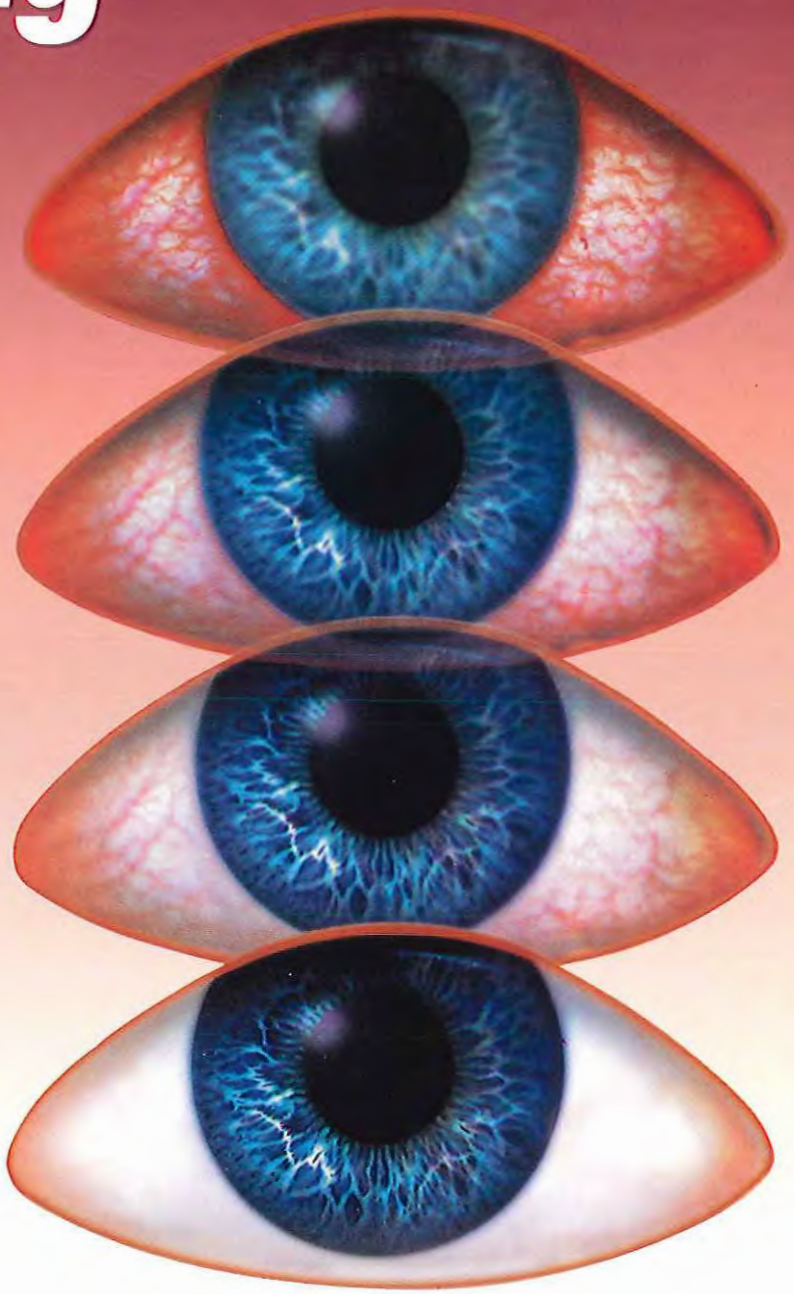
This work was supported by a grant from government of Thailand. We wish to thank Mrs Duangkae Rukthai for the technical assistance of acetaminophen analysis and Mr Wandee Udomauksorn, Sataporn Suwannaruk and Chutinath Harnchariyakul for their help of collecting blood samples. Thank are also given to Dr Kitja Sawangchareon for valuable advice on statistical analysis.

REFERENCES

1. Forrest JAH, Clements JA, and Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* 1982 ; 7 : 103-107.
2. Beaver WI. Mild analgesics. A review of the clinical pharmacology. *Am J Med Sci.*1966 : 251 : 576-599.
3. Clissold, SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs.* 1986 ; 32 (suppl. 4) : 46-59.
4. Prescott LF. Paracetamol overdosage:pharmacological considerations and clinical management. *Drugs.* 1983 ; 25 : 290-314.
5. Ruffalo RL, and Thompson JF. Cimetidine and acetylcysteine as antidotes for acetaminophen overdose. *South Med J* .1982 ; 75 : 945-958.
6. Rawlins MD, Henderson DB, and Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977 ; 11 : 283-286.
7. Anderson JL, Harrison DC, and Meffin PJ. Antiarrhythymic drugs : clinical pharmacology and therapeutic uses. *Drugs.* 1978 ; 15 : 271-309.
8. Follath F, Ganzinger U, and Schetz E. Reliability of antiarrhythymic drug plasma concentration monitoring. *Clin Pharmacokinet.* 1983 ; 8 : 63-8.
9. Ritchie JM, and Greene NM. Local anesthetics. In : Gilman AG, Rall TW, Nies AS, and Taylor P(eds) In : *The Pharmacological Basic of Therapeutics*,8thed.Vol.1.,New York, McGraw-Hill Inc 1991 ; 311-331.
10. Miners JO, Attwood J, and Birkett DJ. Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 ; 16 : 503-509.
11. Preecott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol.* 1980 ; 10 : 2915-2985.
12. Moolenaar F, Olthof L, and Huizingat T. Absorption rate and bioavailability of paracetamol from rectal aqueous suspensions. *Pharmaceutish\ Weekblad.* 1979a ; 144 : 201-206.
13. Moolenaar F, Schoonen AJM, and Everts A. Absorption rate and bioavailability of paracetamol from fatty suppositories. *Pharmaceutish Weekblad* .1979b ; 114 : 689-694.

14. Nimmo WS, Heading RC, Wilson J, Tothill P, and Prescott LF. Inhibition of gastric emptying and drug absorption by narcotic analgesics. *Br J Clin Pharmacol* .1975a ; 2 : 509-513.
15. McGilveray IJ, and Mattok GL. Some factors affecting the absorption of paracetamol. *J Pharm Pharmacol.* 1972 ; 24 : 615-619.
16. Prescott, LF. Gastrointestinal absorption of drugs. *Med Clin North Am* . 1974 ; 58 : 907-916.
17. Heading RC, Nimmo J, Prescott, LF, and Tothill, P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol.* 1973 ; 47 : 415-421.

Combining Control with Comfort



TOBRADEX®

(tobramycin 0.3% and dexamethasone 0.1%)
STERILE OPHTHALMIC SUSPENSION/OINTMENT

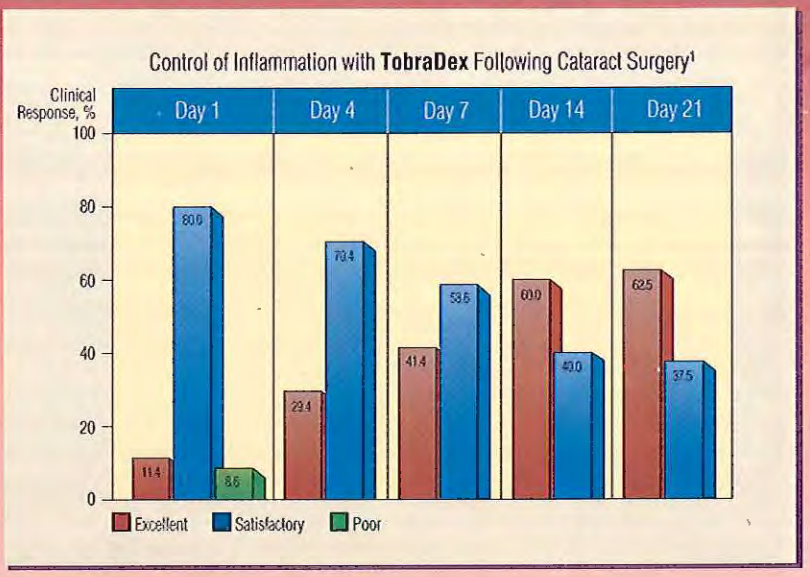
The advanced combination anti-infective/anti-inflammatory

Alcon®

191 SILOM ROAD, 18TH FLOOR, SILOM COMPLEX BUILDING BANGKOK 10500 TEL. 235-5430-5

Proven Inflammation Control of Dexamethasone 0.1%

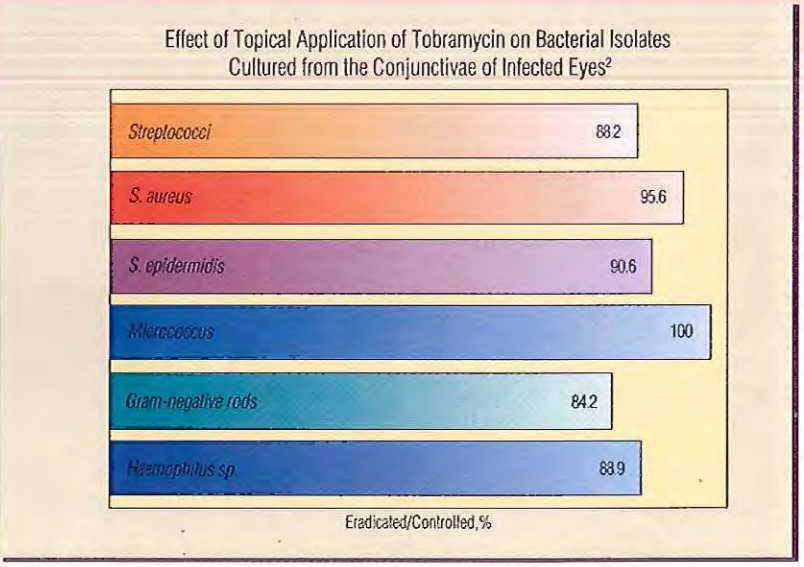
TobraDex® Ophthalmic Suspension/Ointment effectively controls the inflammatory response.



1. R.S. Stewart, W.R. Fagadau, and O.R. Kline. Efficacy and Safety of Tobramycin-Dexamethasone Ophthalmic Suspension (TobraDex®) in Prevention of Infection and Reduction of Inflammation Following Cataract Surgery. Bollettino D'Oculistica, Vol. 67, no. 2, 1988, 241-252.

Broad Antibacterial Spectrum of Tobramycin 0.3%

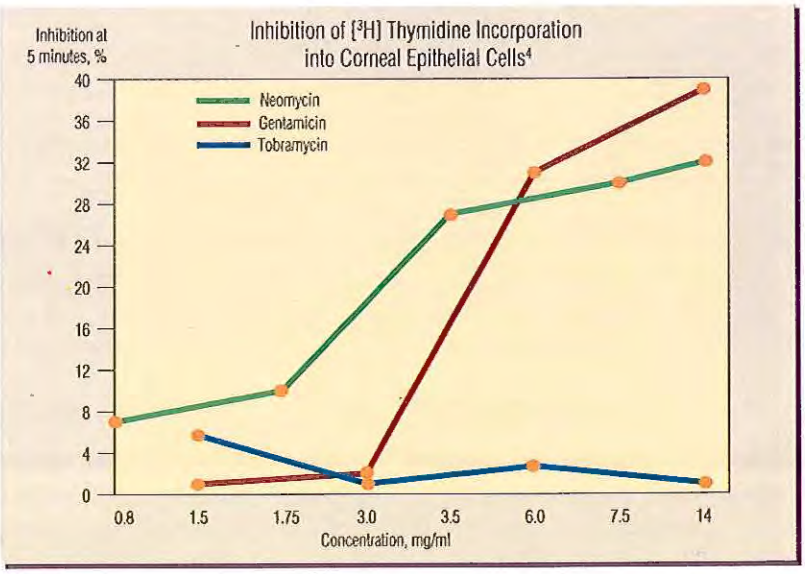
Effective against important gram-positive and gram-negative ocular pathogens.



2. G. Cagle, S. Davis, A. Rosenthal, and J. Smith. Topical Tobramycin and Gentamicin Sulfate in the Treatment of Ocular Infections: Multicenter Study. Current Eye Research, Vol. 1, no. 9, 1981/82, 523-534.

Excellent Ocular Tolerance of Tobramycin

A low potential for corneal toxicity and minimal effect on corneal wound healing.*[3]



*Demonstrated in a rabbit corneal wound healing model.

3. J.D. Nelson, V. Silverman, P.H. Lima, and G. Beckman. Corneal Epithelial Wound Healing: A Tissue Culture Assay on the Effects of Antibiotics. Current Eye Research, Vol. 9, no. 3, 1990, 277-285.

4. J.H. Lass, R.J. Mack, P.S. Imperia, K. Mallick, and H.M. Lazarus. An In Vitro Analysis of Aminoglycoside Corneal Epithelial Toxicity. Current Eye Research, Vol. 8, no. 3, 1989, 299-304.

A MODIFIED HOT PLATE METHOD

Muckda Chitcharoenthum [1] and Watcharee Khunkitti[2]

[1] Department of Pharmacology, Medical Faculty,
[2]Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University,THAILAND

ABSTRACT

Hot plate induced-algesia is selectively inhibited by a central acting analgesic compound like morphine. This experiment investigated the factors involved in the hot plate method, begining with the temperature of the plate. Mice treated with either aspirin, diclofenac, morphine and Cardiospermum halicacabum, Linn. extract were placed on a glass cylinder, in a water bath to determine their response threshold. Each animal was tested four times at hourly interval. The first two times of testing before drug administration were averaged and represented the control threshold. The results show different levels of response in temperature and in time between those mice treated with paracetamol, diclofenac and those treated with morphine. If factors involved in the hot plate testing are known and controlled, the central and peripheral acting analgesic compound may be distinguished by the level of temperature and time of response.

Keywords: analgesic, hot plate, *Cardiospermum halicacabum.*

INTRODUCTION

Among analgesic activity tests: acetic acid writhing test, hot-plate and tail pressure , the acetic acid test is the most commonly used (11: 6: 3).It is used to detect the effect of both central acting analgesic compounds such as morphine and peripheral acting compounds like aspirin. Considering standard drugs used in the hot plate method, morphine sulfate and aspirin, there is no doubt about high level of pain response inhibition by morphine, but the inhibitory effect of aspirin is inconsistently reported. From no activity[1] ,little activity less than 10% [2,3] or even doubled jumping latency [4] has been reported. All these articles used a hot plate of 55± 0.5°C to 60 ± 1°C to assess pain responses, forepaw licking, hind-paw licking and jumping. Some researchers measure latency to pain response when mice elicit any responses [2,3,5] and some record latency to each response[4]. The cut off time on the plate varies from seconds to 2 min and the results of Valencia et al. (1994) showed that eventhough aspirin did not affect licking latency, the drug prolonged jumping latency. This raises the questions of which response latency is latency is sensitive for the action of aspirin ? and how we can demonstrate the effect of peripheral acting analgesic compound by the hot plate method? To meet such objectives, various analgesics with known mechanism of action and unknown action were studied. This experiment, therefore, included an analgesic herbal which grows widely in Khon Kaen, *Cardiospermum halicacabum*. The plant has been used in the form of decoction in the treatment of pain and inflammatory condition in India,Ceylon, China and West Indies[6] .

MATERIALS AND METHODS

Animals

Female albino mice of 25-35 gm were acclimatized in the glass cylinder for 4 hr before the experiment began.

Apparatus

Water bath, thermometer, surface probe thermister connected temperature recorder and glass cylinder of 12.5 x 24 cm (d x h) were used in the experiments.

Chemicals

Morphine sulfate, paracetamol (Siam Pharmaceutical, Bangkok), diclofenac (Hoechst Pharmaceutical, Bangkok) were injected intraperitonealy at 25, 200 and 40 mg/kg, respectively. *C. halicacabum* extract were fed orally at 0.75, 1.5 and 3.0 g/kg.

Methods

Hot plate apparatus or hot plate analgesia meter is commonly used and set at 55 ± 1 ° C. A few researchers used just a glass flask placed in a water bath or a basin of 56°C water[1,5] .In any laboratory a water bath and a glass flask are readily available, they will be properly used in the hot plate test once the temperature of the glass surface where a mice is placed, is known. This experiment we used a glass cylinder of 12.5 x 24 cm (diameter and height) with initial temperature of 27.7 °C before being placed in a water bath of 72±1 °C. The inner surface temperature of the glass plate, where the mouse was placed, had the temperature increases by 0.2 °C/ sec. Five glass cylinders with known rate of temperature changes within 3 mins were used alternatively. Control threshold of each mouse was taken 2 times, at hourly interval before drug treatment and twice 1-hourly after the drug administration. The

elapse time to behavioral changes such as paw padding(shaking),paw licking and jumping were recorded.

RESULTS

1. The study of pain responses and threshold temperature

The temperature changes in the glass cylinder (Fig. 1) during 0 to 2 min was constant at the rate 0.2 °C /sec and the temperature at 2 min was slightly above 50 °C, so the cut off time was set at 2 min. All mice except 2 (Table1) showed sequencing of responses, paw licking and finally jumping. The temperature which induced these responses was above 40 °C.

2. Alteration of responses after repeated testing

In Group 1 (Table 2) a high dose of paracetamol was tried in two mice. The treated mice got sick, prostation, but still responded to thermal stimuli. Therefore, the post-treatment data of the two mice was excluded.

The first time of testing, the mice exhibited sequencing of pain responses from paw padding, paw licking and finally jumping. The second time of testing only 2 mice showed paw licking before their jumping response (Table 2). The third and fourth time of testing only jumping was observed. This raises the questions whether they perceived pain or exhibiting learning response (avoidance). Another group (group 2, table 2) of 8 mice was tested under the same condition, allowing mice displayed any pain responses until they showed jumping response and the testing was terminated. The results of group 2-mice were similar to those of group 1-mice. Considering the temperature of the jumping response in group 1- and group 2- mice, as the number of times of testing increased the temperature of jumping was decreased to the level lower than the pain threshold temperature (37 versus 43 °C, respectively). The results indicate that learning avoidance takes part in the response. This disturbance masks the true pain responses, as a consequence, inconsistency of the response temperature or time is observed.

3. How to get a more consistent pain response?

In this experiment mice were taken out when they showed any response: paw padding, forepaw- or hindpaw-licking. There was no unified response for a particular mouse, so the pain responses were not categorized (Table 3). The response temperature of four time of testing was similar at 42 to 43 °C. In order to get such consistent and valid results as in Table 3, firstly, the observer must be assured in themselves of judging the pain responses. At least two occurrences of any pain responses must be observed in a short time span. Secondly, the testing should be blind, the observer should not know which animals were treated.

4. The temperature elicited pain responses in mice

Eight groups of 10 to 13 mice (totally 83 mice) were tested twice at hourly interval in the blind observation manner. The mice were acclimatized in the glass cylinder for 4 h before testing and those mice showed only jumping response in the first testing were excluded. If the threshold response at first testing was close to the second times as in the Table 4, one can take the average of the two value to represent the control threshold value. The response threshold temperature of mice is

Table 1 Pain responses expressed as threshold temperature (mean ± SE) from 8 mice which had sequencing of responses except one elicited only jumping.

forepaw licking			hindpaw licking			jumping	
°C	# licking	# mice	°C	# licking	# mice	°C	# mice
Group 1							
43.0±0.73	3.4±0.81	7	43.5±1.5	4.6±0.81	7	47.8±1.0	8
Group 2							
43.8±0.9	5.1± 0.83	7	41.5±1.7	9.7± 2.76	7	48.5±1.13	8

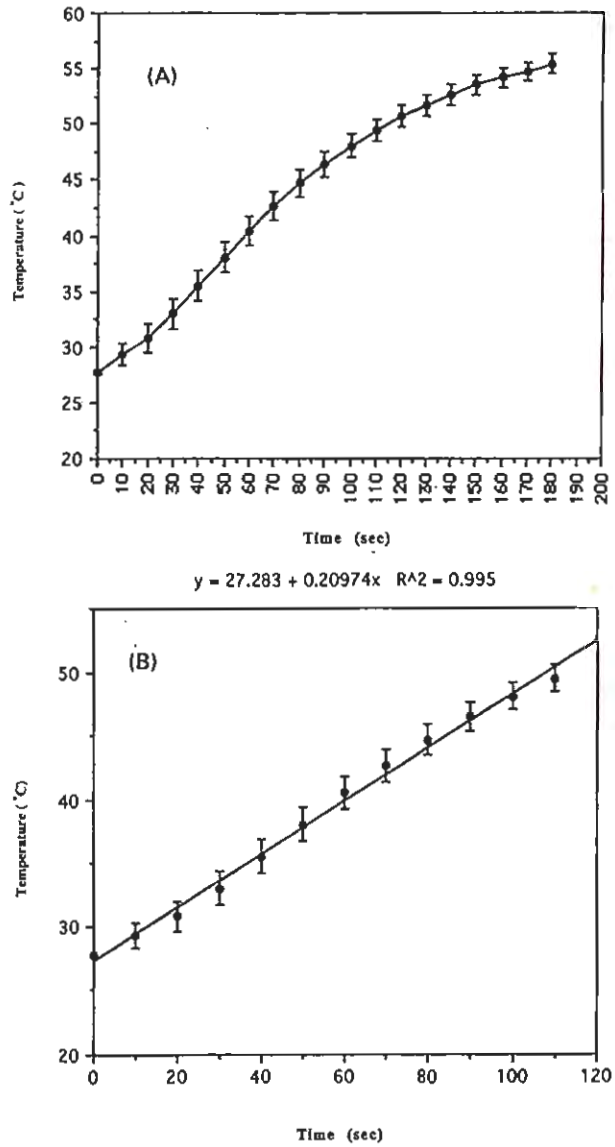


Fig.1 Temperature at the inner surface of a glass cylinder where a mouse was placed, before (27.7 °C) and during 3 minutes in 72 °C water bath (A). The glass floor has a constant rate (0.2 °C per second) of increases in temperature during 2 minutes with the goodness-of-fit of the regression line (R^2) of 0.995 (B).Each point is the mean ± SE from 9 point of temperature recording.

Table 2 Transformation of paw licking to jumping during four times testing at hourly interval. Each figure is the ratio of mice elicited the response out of total number of mice tested and the temperature ± SE when the animal exhibited first jump.

Group 1

Responses	1st measurement	2nd	3rd	4th
forepaw licking	7/8	1/8*	0/6	1/6*
hindpaw licking	7/8	1/8*	0/6	1/6*
jumping	8/8	8/8	6/6	6/6
jumping temp.	47.8±1.0 °C	42.4± 1.3 °C	40.8± 1.5 °C	38.3± 2.5 °C

* different mice

two mice being treated a high dose of paracetamol were excluded

Group 2

Responses	1st measurement	2nd	3rd	4th
forepaw licking	7/8	1/8*	0/8	0/8
hindpaw licking	7/8	1/8*	0/8	0/8
jumping	8/8	8/8	8/8	8/8
jumping temp.	48.5±1.13 °C	42.5± 0.81 °C	40.3±1.52 °C	37.8±1.63 °C

Table 3 A more consistent pain responses in a 4-times testing at hourly interval of 11 mice (mean ± SE).

	1st measurement	2nd	3rd	4th
pain response	42.0±1.0 °C	42.5± 0.91 °C	43.8±0.83 °C	42.86± 0.97 °C
# mice	11	11	11	11

Table 4 Pain responses temperature ± SD of 8 groups of 10 to 13 mice taken twice at hourly interval in a blind observation manner.

		Response	Temperature °C
Group	# mice	1st testing	2nd testing
1	10	42.0 ± 1.88	42.15±1.05
2	10	42.1 ± 3.37	42.1 ± 2.94
3	10	40.0 ± 2.11	40.5 ± 3.27
4	10	42.4 ± 2.21	42.4 ± 2.13
5	10	42.2 ± 3.97	41.8 ± 1.78
6	10	41.5 ± 1.49	42.2 ± 1.93
7	10	40.0 ± 3.50	40.1 ± 2.60
8	13	41.5 ± 2.42	41.7 ± 2.59
	Average	41.45 ± 2.76 °C	41.59 ± 2.42 °C

Table 5 Effects of various analgesic compounds and *C. halicacabum* extract on the latency of pain responses.

		Av. Control response time	Mean Time of Response (sec ± SE)		Paired t-test		% responder	
group (mg/kg)	n	0 h	1 h	2h	1h	2h	1h	2h
Control	11	50.55±3.90	54.55±4.10	53.73±4.72	NS	NS	0	0
Paracetamol 200	11	55.05±3.92	61.45±4.95	58.73±4.77	NS	NS	27.3	27.3
Diclofenac 40	11	48.59±5.35	57.82±5.17	56.45±3.54	p<0.05	0.05	18	0
Morphine 25	10	48.55±6.24	81.20±18.8	75.90±10.0	p<0.01	0.05	90	80
C. hali. 0.75	10	50.70±2.54	65.40±3.52	59.70±3.63	p<0.001	0.01	90	50
C. hali. 1.5	10	52.35±4.39	57.00±3.70	64.20±10.6	p<0.05	NS	0	10
C. hali. 3.0	11	46.00±4.75	58.60±3.39	61.64±6.94	p<0.05	0.05	9	27

* The difference in mean time of response from the control response time was tested by the paired t-test. The responder is the mouse elicited a prolonged response time greater than the group SD.

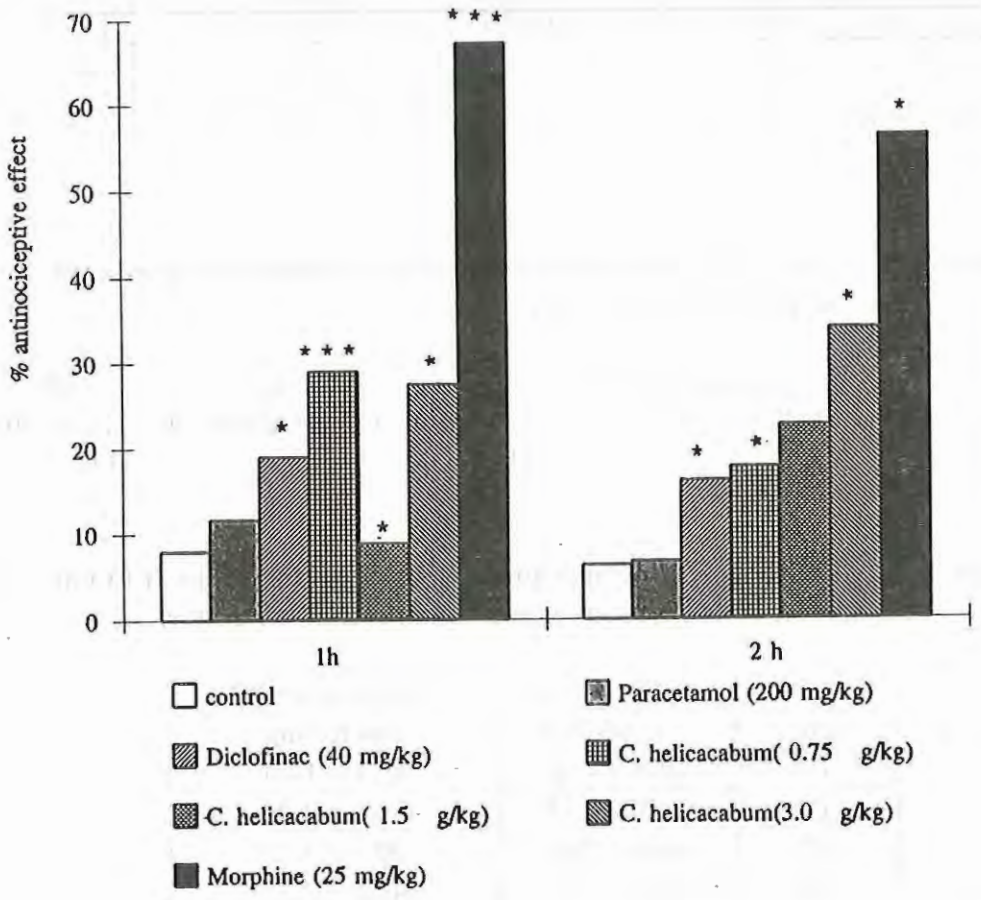


Fig.2 Effect of various analgesic compounds on the pain response time, expressed as % antinociceptive effect.

$$\% \text{ antinociceptive effect} = \frac{\text{mean treated time - mean control time}}{\text{mean control time}}$$

*p<0.05, ** p< 0.01 and ***p<0.01 significant level by paired t-test in Table 5

41.45 ± 2.76 °C (SD). A significant ($p < 0.05$) increase in the response temperature of 10 mice-group is less than 1 SD, determined by student t-test of homogenous and heterogenous variance (eg. 42.2 ± 3.97 versus X ± 1.05°C). The responses temperature higher than the mean control threshold by 1 SD is considered positive response or antinociceptive response. These can also be applied to the response expressed in time (or latency to any pain responses) if an animal are tested on the same cylinder throughout the experiment.

5. Effects of paracetamol, diclofenac, morphine and *C. halicacabum* extract on the pain response time

The pain response time was recorded twice before and after drug treatment. The average control response and the response time after 1 and 2 h of drug treatments: 25 mg/kg morphine sulfate, 200 mg/kg paracetamol,40mg/kg diclofenac and 0.75,1.5 and 3.0 g/kg *C. halicacabum* extract are shown in Table 5. In spite of the antinociceptive effect of paracetamol and diclofenac (Fig. 2) was low (10-20 %) there was some mice (18-27%) responder while there was none in the control group. A higher antinociceptive effect of 20-30 % with a few mice responders was observed in *C.* responders in the 0.75 mg/kg *C. halicacabum* treated mice. It was surprising to notice a high percentage of responders in the 0.75 mg/kg *C. halicacabum* treated group. Among the three concentration levels,0.75 mg/kg dose has the lowest viscosity. The highest antinociceptive (50-60%) and responders (90%) was observed in the morphine treated group.

DISCUSSION

Temperature of hot plate used in analgesic testing varies from 48 to 60 °C, but the commonly used temperature is 55 °C[2-4] .This experiment shows that mice exhibit pain responses to the temperature of 42 °C (41.45 ± 2.76).Paw shaking,fore-paw licking and hindpaw licking can be observed before the occurrence of jumping response. Unfortunately, the sequence is not unified even in the same mouse, therefore, the pain responses can not be categorized but clustered as "pain responses". To make sure that the elicited response is pain induced ,a mouse exhibit any response not the jumping was selected in the test without knowing how much trouble the jumping mouse can cause. Table 1 and 2 show that if the cut off-response is jumping, there is the transformation of other pain response into jumping which may be not the pain response since the temperature caused jumping is much lower than the pain threshold temperature. It seemed that the transformation of paw shaking and licking to jumping can be reduced by experimental manipulation (Table 3). Taking the mice off once any pain response was observed. Further studies are need to confirm this finding. In the hot plate method, a researcher usually tests a mice twice at 10 min interval before and once at 30 min or 1 h after drug administration (all in the references section). If what we have observed is true that the experimental manipulation is capable of delaying jumping response, one can perform a number of tests before jumping avoidance becomes the main problem of the testing.

The results in this experiment are in concordance to the knowledge that peripheral acting analgesics (paracetamol and diclofenac) exerts a low level effect and central acting analgesics (morphine)

exert a high level of effect in the hot plate method. Significant or insignificant effects of peripheral acting analgesics can be possibly reported since the deviation is derived from the number of responded mice and level of the elicited response. Once factors confounded in the response time such as the different rate of temperature changes in the 5 cylinders used and jumping mice can be controlled, the deviation of the response time (SD) is subsequently reduced. This experiment used standard drugs, both paracetamol, diclofenac in conjuction with morphine to evaluate the analgesic level of a tested compound. *C..halicacabum* extract has low analgesic activity similar to diclofenac but gains high responders similar to morphine. A greater analgesic activity than a high dose of diclofenac interest us to find out how we can use activity level and percentage of responders to roughly distinguish narcotic analgesic from non narcotic analgesics.

If response time is what we want to record, various factors such as rate of temperature rise in all cylinders used, initial temperature of the glass cylinder, jumping mice and testing manipulation need to be studied again in order to explain clearly how these factors affect the response and how can we minimize these factor effects.

REFERENCES

1. Lanhers,MC, Fleurentin,J, Dorfman,P, Mortier,F and Pelt,JM, Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta. Planta Medica* .1991;57: 225- 231.
2. Chen, YF, Tsai,HY and Wu,TS, Anti-inflammatory and analgesic activities from roots of *Angelica pubescens. Planta Medica.* 1995;61:2-8.
3. Martinez-Vazquez,M, Apan, TOR, Aguilar,MH and Bye,R, Analgesic and antipyretic activities of an aqueous extract and of the flavone Linarin of *Buddleia cordata. Planta Medica.* 1996;62:137-140.
4. Valencia,E,Feria,M, Diaz,JG, Gonzalez,A and Bermejo,J Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of Lapidin, a bicyclic sesquiterpene. *Planta Medica.* 1994;60:395-399.
5. Chafique Y, Rolland,A,Fleurentin,J, Lanhers,MC, Misslin,R and Mortier,F Analgesic and behavioral effects of *Morinda citrifolia. Planta Medica.* 1990;56:430-434.
6. Jayaweera DM. A medical plants. (Indigenous and exotics used in Ceylon) Part V Rutaceae-Zygophyllaceae Colombo: The National Science of Sri Lanka,1982.

PHYSICIANS' ATTITUDES TOWARD PHARMACEUTICAL SALES REPRESENTATIVES

Supornchai Kongpatanakul [1] ,Panit Somhom[2] ,U-sa Panichpathompong [1] Pornchulee Supatchaipisit[1] and Suvicha Limcharoensuk [1]

[1] Department of pharmacology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University,Bangkok 10700
[2] Drug Analysis Division, Department of medical sciences, Ministry of Public Health Bangkok 11000, THAILAND

ABSTRACT

Faculty and residents from ten academic internal medicine departments were surveyed about their perceptions of the informational and service benefits in interactions with pharmaceutical sales representatives (PRs). Complete questionnaires were returned by 90 of 699 physicians in the sample, giving a response rate of 13%. Residents and faculty generally had neutral attitudes toward the educational and informational value of the detailing activities. Faculty found more positive attitudes toward the information activities of PRs than residents did significantly ($p < 0.05$). Interestingly, they both perceived that contact with PRs were not influential on physician decision making. Seventy-eight percent of faculty and 79.0% of residents believed that physician could not be compromised, regardless of the value of a gift received. However, faculty were more likely than residents favored existing presentation by PRs at their hospitals. Twelve percent of faculty and 17% of residents felt they had sufficient training concerning professional interaction with PRs.

ทัศนคติของแพทย์ต่อผู้แทนยา

สุพรชัย กองพัฒนากูล[1] ปนิจ สมหอม[2] อุษา พาณิชปฐมพงศ์[1] พรชุลี สุภัทรชัยพิศิษฎ์[1] และ สุวิชา ลิ้มเจริญสุข[1]

[1]ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700

[2]กองวิเคราะห์ยา, กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, กระทรวงสาธารณสุข, นนทบุรี 1000

บทนำ

ปัจจัยทางด้านวิทยาศาสตร์ (scientific factors) และปัจจัยที่ไม่ใช่วิทยาศาสตร์ (nonscientific factors) มีอิทธิพลต่อการสั่งยาของแพทย์[1] อย่างไรก็ดีข้อมูลของบริษัทยามีทั้งข้อมูลที่เป็น scientific และ nonscientific การศึกษาจำนวนมากพบว่าผู้แทนยามีบทบาทสำคัญในการให้ข้อมูลยากับแพทย์[2-4] ดังนั้นบริษัทยาจึงได้จ้างผู้แทนยาเป็นจำนวนมาก เพื่อชักจูงให้สั่งใช้ยาของตน ในสหรัฐอเมริกาค่าใช้จ่ายทางด้านการโฆษณายา (advertising activities) ประมาณ 25% ของรายได้จากการขาย[5] ส่วนข้อมูลในประเทศไทย พบว่าค่าใช้จ่ายการโฆษณาและส่งเสริมการขายจะสูงถึงกว่าร้อยละ 15 ของมูลค่าการขายยาทั้งหมด โดยในปี 2535 พบตัวเลขค่าใช้จ่ายในการโฆษณายาสูงถึง 600 ล้านบาท[6]

ผู้แทนยาพยายามสร้างสัมพันธภาพที่ดีกับแพทย์ด้วยการมอบสิ่งของตอบแทนต่างๆ เช่น การให้ของขวัญ, การเลี้ยงอาหาร, การให้ค่าเดินทางไปประชุมทางวิชาการ, การมอบตำราหรือวารสารทางการแพทย์, สนับสนุนการวิจัย, หรือสนับสนุนการจัดประชุมทางวิชาการ เป็นต้นเพื่อจูงใจให้แพทย์สั่งจ่ายยา[7] อย่างไรก็ดีผู้แทนยามีอิทธิพลในการสั่งจ่ายยาของแพทย์หรือไม่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด[5] จากการศึกษาของ McKinney[8] และ Bank[9] พบว่า แพทย์ส่วนใหญ่เห็นว่าการได้รับของกำนัลจากผู้แทนยามีอิทธิพลต่อการสั่งจ่ายยา แต่การศึกษาของ Lichstein และคณะ[10] พบว่าแพทย์ประจำบ้านไม่ถึงกึ่งหนึ่งเห็นว่า ผู้แทนยาไม่มี อิทธิพลต่อการสั่งจ่ายยาของแพทย์ นอกจากนี้ความคิดเห็นของแพทย์ฝึกหัดทั่วไปจากการศึกษาของ Hayes และคณะ[11] พบว่ามีเพียง 16% เห็นว่าข้อมูลที่ได้รับจากผู้แทนยามีประโยชน์ ดังนั้นหากข้อมูลที่ได้รับจากผู้แทนยาไม่ถูกต้องแพทย์ย่อมจะได้รับข้อมูลที่ผิดพลาดและอาจนำไปสู่การสั่งใช้จ่ายยาที่ผิดได้

สำหรับประเทศไทย บริษัทยาได้สร้างความสัมพันธ์กับแพทย์มาเป็นเวลานานแล้วเช่นกัน อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาใดเลยในประเทศไทยที่แสดงว่าผู้แทนยาสามารถเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมในการสั่งจ่ายยาของแพทย์ได้หรือไม่ และทัศนคติของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านต่อผู้แทนยาเป็นอย่างไร เนื่องจากอาจารย์แพทย์จะเป็นแบบอย่างสำคัญในการสั่งจ่ายยาของแพทย์ประจำบ้าน ดังนั้นหากสามารถเข้าใจถึงทัศนคติของแพทย์ที่มีต่อผู้แทนยาอาจมีประโยชน์ในการปรับปรุงการสั่งจ่ายยาของแพทย์ได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาทัศนคติของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรกรรมศาสตร์ต่อบทบาทในการให้ข้อมูลข่าวสารของผู้แทนยา

วิธีการศึกษา

ผู้วิจัยได้ทำการส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์ซึ่งมีที่อยู่ของผู้รับและแสดมป์แนบไว้ด้วย ให้แก่อาจารย์และแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรศาสตร์ 10 สถาบัน ระหว่างเดือนพฤศจิกายนถึงธันวาคม พ.ศ. 2537

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วยอาจารย์ 271 ราย และแพทย์ประจำบ้าน 428 ราย โดยได้จากการสุ่มตัวอย่างแบบ simple random ตามรายชื่อแพทย์ที่ได้จากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูลเป็นแบบสอบถามที่ผู้วิจัยได้แปลและดัดแปลงมาจากแบบสอบถามของ McKinney และคณะ[2] แบบสอบถามนี้ได้พยายามลด อคติของผู้ตอบ เช่น ไม่ต้องระบุชื่อ ของผู้ดอบ ส่งแบบสอบถามกลับทางไปรษณีย์ซึ่งไม่ได้ระบุที่อยู่ที่แท้จริงของผู้รับ (ใช้บริการเช่าตู้ไปรษณีย์) ส่วนที่หนึ่งของแบบสอบถามเป็นคำถามเกี่ยวกับข้อมูลส่วนตัวของผู้ดอบและคำถามเกี่ยวกับจำนวนครั้งที่แพทย์มีการติดต่อกับผู้แทนยา รวมทั้งมูลค่าของของขวัญที่แพทย์เห็นว่ามีผลต่อการสั่งจ่ายยาของแพทย์ ส่วนที่สองเป็นคำถามเกี่ยวกับความคิดเห็นของแพทย์ต่อผู้แทนยาในเรื่องราวต่าง ๆ โดยให้แพทย์ให้คะแนนของความคิดเห็นเป็น 5 สเกล ตามแบบการวัดของลิเคิท (Likert scale) โดยให้คะแนนตั้งแต่ 1 คะแนน คือเห็นด้วยอย่างยิ่ง ไปจนถึง 5 คะแนน คือ ไม่เห็นด้วยอย่างยิ่ง

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ส่วนแรกของแบบสอบถาม จะแสดงเป็นตารางและเปรียบเทียบความแตกต่างจำนวนความถี่ของคำดอบระหว่างอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้าน สำหรับส่วนที่สองซึ่งเป็นคำดอบเกี่ยวกับทัศนคติของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านจะทำการหาค่าเฉลี่ยของแต่ละข้อแยกจากกัน หลังจากนั้นจะทำการวิเคราะห์ต่อด้วยใช้สถิติการวิเคราะห์ปัจจัย (factor analysis)[12] ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้ในการจัดหมวดหมู่ตัวแปรจำนวนมาก ออกเป็นกลุ่ม ๆ โดยการวิเคราะห์หาปัจจัยร่วมของตัวแปรต่าง ๆ และเมื่อได้ทำการวิเคราะห์หาจำนวนปัจจัยทั้งหมดแล้วผู้วิจัยจะทำการรวมคะแนนและค่าเฉลี่ยของแต่ละปัจจัยเปรียบเทียบแยกกันระหว่างอาจารย์และแพทย์ประจำบ้าน

การหาค่าความแตกต่างทางสถิติจะใช้สถิติ Student t-test และค่าเฉลี่ยที่ได้จะทำการคำนวณหา 95% Confidence intervals (CIs) การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดนี้ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสังคมศาสตร์ (SPSS/PC$^+$) และนำเสนอค่าความน่าจะเป็น p value แบบสถิติสองทาง[13]

ผลการศึกษา

แบบสอบถามได้รับการส่งกลับจำนวน 90 ฉบับ คิดเป็น 13% ของแบบสอบถามที่ส่งไปทั้งหมด เป็นอาจารย์แพทย์จำนวน 42 ราย คิดเป็น 15% ของอาจารย์แพทย์ทั้ง 271 ราย และแพทย์ประจำบ้านจำนวน 48 ราย คิดเป็น 11% ของแพทย์ประจำบ้านทั้ง 428 ราย ลักษณะทางประชากรและสังคมของผู้ดอบดังแสดงในตารางที่ 1 ส่วนในตารางที่ 2 พบว่าส่วนใหญ่อาจารย์แพทย์จะมีการติดต่อกับผู้แทนยามากกว่าแพทย์ประจำบ้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาจารย์แพทย์มีการสนทนากับผู้แทนยาครั้งละนาน ๆ มากกว่า 5 นาทีและการรับยาฟรีจากผู้แทนยาบ่อยครั้งกว่าแพทย์ประจำบ้านอย่างเห็นได้ชัดและมีความสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม เห็นได้ว่าทั้งอาจารย์แพทย์ และแพทย์ประจำบ้านไม่มีการเปลี่ยนพฤติกรรมการสั่งใช้ยาและการนำยาใหม่เข้าในเภสัชดำรับของโรงพยาบาลตามคำแนะนำของผู้แทนยา

ส่วนใหญ่ของอาจารย์แพทย์ (78%) และแพทย์ประจำบ้าน (79%) เห็นว่าการให้ของกำนัลไม่ว่าจะมีมูลค่าเท่าใดจากผู้แทนยาไม่มีผลต่อการเปลี่ยนพฤติกรรมการสั่งใช้ยาของแพทย์ได้ อาจารย์แพทย์

ส่วนใหญ่กว่าครึ่ง (80 %) เห็นว่าไม่ควรห้ามการนำเสนอของผู้แทนยาต่อแพทย์ ซึ่งแตกต่างจากแพทย์ประจำบ้านจำนวนครึ่งหนึ่ง (50 %) เท่านั้นที่เห็นด้วย และมีอาจารย์แพทย์เพียง 12% และแพทย์ประจำบ้าน17% เท่านั้นที่ได้รับการอบรมเกี่ยวกับการปฏิบัติตนที่ถูกต้องต่อผู้แทนยาจากสถาบันโรงเรียนแพทย์

ตารางที่ 4 แสดงทัศนคติของอาจารย์และแพทย์ประจำบ้านที่มี ต่อผู้แทนยาโดยให้คะแนน ความเห็นตั้งแต่ 1 (ทัศนคติเชิงบวก) ถึง 5 คะแนน (ทัศนคติเชิงลบ) พบว่าแพทย์ประจำบ้านและอาจารย์แพทย์มีความเห็นไม่แตกต่างกัน กล่าวคือมีทัศนคติปานกลางในแง่บทบาทของผู้แทนยาในกิจกรรมการสอนของโรงเรียนแพทย์ การได้รับการอบรมและการสอนเกี่ยวกับการปฏิบัติตนต่อผู้แทนยาจากสถาบันการศึกษาอย่างเพียงพอ และมีทัศนคติในเชิงบวกต่อการปฏิบัติตนต่อผู้แทนยาแบบเดียวกันว่า ไม่ว่าจะได้รับการตอบแทนด้วยของขวัญหรือไม่ก็ตาม การติดต่อหรือการเสนอความคิดของผู้แทนยามีผลต่อการสั่งใช้ยาน้อยหรือข้อตกลงเกี่ยวกับผลประโยชน์ของยอดการจำหน่ายมีผลกระทบต่อพฤติกรรมการสั่งใช้ยาน้อย แต่อย่างไรก็ตามผู้แทนยาก็มีบทบาทในการช่วยเหลือการนำเสนอผลงานทางวิชาการและการอภิปรายทางวิชาการและการติดต่อของผู้แทนยา

ในส่วนของอาจารย์แพทย์ที่แตกต่างจากแพทย์ประจำบ้านอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อาจารย์แพทย์ มีความเห็นในเชิงบวกมากกว่าแพทย์ประจำบ้าน ว่าผู้แทนยาเป็นผู้ที่จัดหาและเตรียมข้อมูลที่ถูกต้องและมีประโยชน์ทั้ง ยาใหม่และยาเดิม ที่มีจำหน่ายอยู่ และมีความเห็นหนักแน่นกว่าว่าไม่ควรห้ามผู้แทนยานำเสนอข้อมูลยาให้แก่แพทย์

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและสังคมของกลุ่มตัวอย่าง

อาจารย์แพทย์ (N = 42)		แพทย์ประจำบ้าน (N = 48)	
อายุ (mean ± SD)	52.0 ± 7.9	อายุ (mean ± SD)	28.0 ± 1.5
Range	30-68	Range	25-33
เพศ, จำนวน(%)		เพศ ,จำนวน(%)	
ชาย	30 (71)	ชาย	27 (56)
หญิง	12 (29)	หญิง	21 (44)
จำนวนปีที่จบการศึกษา		จำนวนปีที่จบการศึกษา	
ค่าเฉลี่ย	27 (6-43)	ค่าเฉลี่ย	4 (1-8)
สถาบันที่สำเร็จการศึกษา, จำนวน (%)		สถาบันที่สำเร็จการศึกษา, จำนวน (%)	
- ศิริราช	23 (55)	- ศิริราช	20 (42)
- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	7 (17)	- รามาธิบดี	9 (20)
- มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	6 (14)	- ขอนแก่น, สงขลา	5 (10)
- รามาธิบดี	2 (5)	- จุฬาลงกรณ์, พระมงกุฎ	3 (6)
- ไม่ระบุ	4 (9)	- เชียงใหม่	2 (4)
		- ไม่ระบุ	1 (2)

ตารางที่ 2 จำนวนครั้งของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านที่มีการติดต่อกับผู้แทนยา

คำถาม	อาจารย์แพทย์ (N = 42) %	แพทย์ประจำบ้าน (N = 48) %
1. มีการสนทนาสั้น ๆ (ไม่เกิน 5 นาที) กับผู้แทนยา	17.0	13.5
2. มีการสนทนานาน ๆ (มากกว่า 5 นาที) กับผู้แทนยา	4.0	1.8 *
3. มีการเปลี่ยนวิธีการสั่งใช้ยาหลังจากได้มีการแลกเปลี่ยนความคิดเห็น กับผู้แทนยา	0.8	0.4
4. มีการเสนอยาใหม่เข้าในเภสัชตำรับโรงพยาบาลตามคำแนะนำของผู้แทนยา	0.6	0.3
5. ได้รับการเลี้ยงอาหารจากผู้แทนยา	2.4	2.7
6. ได้รับยาฟรีหรือยาตัวอย่างจากผู้แทนยา	7.3	2.4 *
7.ได้รับเกียรติเชิญให้เป็นผู้บรรยายจากผู้แทนยาในงานต่าง ๆ	0.2	0.0
8. ผู้แทนยาออกค่าใช้จ่ายในการเดินทางต่าง ๆ	0.3	0.2

*($p < 0.05$)

ตารางที่ 3 ความคิดเห็นต่อมูลค่าของขวัญที่มีผลต่อการสั่งจ่ายยาของแพทย์

	อาจารย์แพทย์, จำนวน (%)		แพทย์ประจำบ้าน, จำนวน(%)	
จำนวนเงิน, บาท	จำนวน	จำนวนสะสม	จำนวน	จำนวนสะสม
500	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (25)
1,000	0 (0)	0 (0)	1 (25)	2 (50)
2,000	0 (0)	0 (0)	1 (25)	3 (75)
5,000	1 (50)	1 (50)	0 (0)	3 (75)
1,000,000	1 (50)	2 (100)	1 (25)	4 (100)

เมื่อวิเคราะห์คำถามทั้งหมดโดยใช้สถิติการวิเคราะห์ปัจจัย (factor analysis) เพื่อแยกปัจจัยต่างๆในตารางที่ 4 จะแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้คือ ปัจจัยด้านการสนับสนุนกิจกรรมทางวิชาการ (ข้อ1 และ 9) ปัจจัยด้านการจัดหาข้อมูลยา (ข้อ2 และ 3) และปัจจัยการมีอิทธิพลต่อแพทย์ (ข้อ4-8) (ตาราง 5) และเมื่อนำคะแนนรวมที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้ของทุกข้อในแต่ละปัจจัยมารวมกัน นำมาหาค่ากึ่งกลางระหว่างคะแนนรวมที่น้อยที่สุดและมากที่สุด (mean) ปัจจัยใดที่มีคะแนนรวมน้อยกว่าค่ากึ่งกลางจะมีความหมายว่ามีทัศนคติในทางบวกต่อปัจจัยดังกล่าวและถ้าคะแนนมากกว่าค่ากึ่งกลาง แสดงว่ามีทัศนคติในทางลบ ส่วนคะแนนที่เท่ากับค่ากึ่งกลาง มีความหมายว่ามีความคิดเห็นเป็นกลาง

จากตารางที่ 5 พบว่าปัจจัยที่ 1 อาจารย์แพทย์มีค่าเฉลี่ยของคะแนนเท่ากับ 5.6 (95% CI = 5.0-6.2) และแพทย์ประจำบ้านมีค่าเฉลี่ยของคะแนนเท่ากับ 5.8 (95% CI = 5.3-6.3) จะเห็นได้ว่าทั้งอาจารย์และแพทย์ประจำบ้านมีความคิดเห็นค่อนข้างดีแต่ไม่ แตกต่างกันในบทบาทของผู้แทนยาต่อกิจกรรมการสอน โดยที่คะแนนที่ใกล้ค่ากึ่งกลางไม่ให้ความหมายว่ามีทัศนคติในทางบวกหรือลบ ส่วนปัจจัยที่ 2 คะแนนเฉลี่ยของอาจารย์แพทย์มีค่าเท่ากับ 4.6 (95% CI = 4.1-5.1) และแพทย์ประจำบ้านเท่ากับ 6.3 (95% CI = 5.7-6.9) จะเห็นได้ว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าคะแนนแตกต่างกันโดยที่อาจารย์แพทย์ มีทัศนคติ ในทางบวกต่อผู้แทนยาในด้านการจัดหาข้อมูลยาให้แก่แพทย์ในขณะที่แพทย์ประจำบ้านมีความเห็นเป็นกลางๆต่อปัจจัยนี้ และปัจจัยสุดท้ายอาจารย์แพทย์มีค่าเฉลี่ยของคะแนนเท่ากับ 13.2 (95% CI = 12.5-13.3) แสดงว่าแพทย์ทั้งสองกลุ่มเห็นด้วยว่าผู้แทนยาไม่มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมการสั่งยา

วิจารณ์ผล

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้พบว่าอัตราการส่งแบบสอบถามกลับทางไปรษณีย์ มีอัตรา ค่อนข้างต่ำ (13%) และไม่สามารถทำการติดตามส่งแบบสอบถามเพิ่ม เพื่อให้อัตราการตอบกลับเพิ่มมากขึ้นได้ เนื่องจากผู้วิจัยได้พยายามที่จะลดอคติจากการตอบแบบสอบถามโดยการทำ double blind กล่าวคือทั้งผู้ตอบแบบสอบถามและผู้ส่งแบบสอบถามต่างก็ไม่ทราบว่าเป็นใคร โดยในแบบสอบถามไม่ต้องการให้มีการระบุชื่อของผู้ตอบและไม่มีหมายเลขของแบบสอบถาม เพื่อหวังว่าผู้ตอบจะให้ข้อมูลที่มีความลำเอียงน้อยกว่า แต่การที่อัตราการตอบแบบสอบถามกลับมาต่ำทำให้มีข้อจำกัดคือผลการศึกษาอาจไม่เป็นตัวแทนที่ดี อัตราการตอบแบบสอบถามและส่งกลับในครั้งนี้ เป็นอัตราการตอบกลับที่ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่ได้รับคืนจากผู้ได้รับแบบสอบถาม และใช้การส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์เป็นเครื่องมือในการวิจัย โดยมีค่าประมาณ 20% ของการตอบกลับครั้งแรก[14,15] จากการสำรวจทัศนคติของทั้งอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านพบว่าทั้งสองกลุ่ม มีทัศนคติในทางบวกต่อผู้แทนยา ในเรื่องการสนับสนุนกิจกรรมทางวิชาการของแพทย์และการจัดหาข้อมูลยาให้แพทย์ แต่ไม่มีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมการสั่งใช้ยาของแพทย์ อาจารย์แพทย์จะมีทัศนคติในเชิงบวกมากกว่าแพทย์ประจำบ้านอย่างเห็นได้ชัดและมีความแตกต่างทางสถิติ กล่าวคือ ผู้แทนยามีบทบาทสำคัญในการจัดหาข้อมูลและเตรียมข้อมูลที่ถูกต้องและมีประโยชน์ทั้งยาใหม่และยาเดิมที่มีจำหน่ายอยู่แล้วมากกว่า และเห็นควรว่า ไม่ควรห้ามการนำเสนอยาของผู้แทนยา เหตุผลหนึ่งอาจมีสาเหตุมาจากแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาจารย์แพทย์เป็นผู้ที่มีเวลาจำกัดในการติดตามข้อมูล หรือแสวงหาข่าวสารใหม่ๆด้วยตัวเอง ดังนั้นการนำเสนอความรู้ทางด้านยาทั้งเก่าและใหม่ของผู้แทนยาก็จะเป็นการลดเวลาในการค้นคว้าหาข้อมูลได้เป็นอย่างดี ซึ่งนับว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการที่ทำให้แพทย์ได้มีโอกาสรับ หรือเข้าถึง

ข้อมูลข่าวสารที่ทันสมัย เป็นประโยชน์ต่อการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ข้อมูลของแพทย์จะต้องมีวิจารณญาณในการเลือกใช้ หากข้อมูลที่ได้รับจากผู้แทนยาไม่ถูกต้องทำให้การสั่งจ่ายยาที่ไม่สมเหตุสมผลเกิดขึ้นได้ ก็อาจมีผลเสียต่อคุณภาพของการรักษาพยาบาล ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย

ตารางที่ 4 ทัศนคติของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้าน ที่มีต่อผู้แทนยา

ความคิดเห็นต่อผู้แทนยา	อาจารย์แพทย์	แพทย์ประจำบ้าน
1. ผู้แทนยามีบทบาทต่อกิจกรรมการสอนของหน่วยงานของท่าน	3.0 (2.7-3.4)	3.3 (3.0-3.6)
2. ผู้แทนยาเป็นผู้จัดหาและเตรียมข้อมูลที่ถูกต้องและมีประโยชน์เกี่ยวกับยาใหม่ ๆ ให้กับท่าน	2.2 (1.9-2.5)	3.1 (2.8-3.4) *
3. ผู้แทนยาเป็นผู้จัดหาและเตรียมข้อมูลที่ถูกต้องและมีประโยชน์เกี่ยวกับยาเดิมที่มีจำหน่ายอยู่แล้ว ให้กับท่าน	2.4 (2.1-2.7)	3.3 (3.0-3.6) *
4. ควรห้ามไม่ให้ผู้แทนยาเข้ามายุ่งเกี่ยวกับการนำเสนอข้อมูลยาให้กับแพทย์ในหน่วยงานของท่าน	3.9 (3.7-4.2)	3.3 (3.0-3.6) *
5. ท่านได้รับการอบรมและสอนเกี่ยวกับการปฏิบัติตนกับผู้แทนยาจากสถาบันการศึกษาของท่านมาเพียงพอแล้ว	3.3 (3.0-3.6)	3.5 (3.2-3.8)
6. ท่านปฏิบัติต่อผู้แทนยาทุกคนแบบเดียวกันไม่ว่าจะมีการตอบแทนด้วยของขวัญหรือไม่ก็ตาม	1.7 (1.5-1.9)	1.9 (1.7-2.1)
7. การติดต่อหรือการเสนอความคิดเห็นของผู้แทนยาไม่มีผลต่อพฤติกรรมการ สั่งใช้ยาของท่าน	2.3 (2.0-2.6)	2.1 (1.8-2.4)
8. ข้อตกลงเกี่ยวกับผลประโยชน์ของยอดการจำหน่ายยาไม่มีผลกระทบต่อพฤติกรรมการสั่งใช้ยาของท่าน	1.9 (1.6-2.2)	1.8 (1.6-2.0)
9. ผู้แทนยามีบทบาทในการช่วยเหลือด้านการนำเสนอผลงานทางวิชาการและการ อภิปรายทางวิชาการในหน่วยงานของท่าน	2.6 (2.3-2.9)	2.5 (2.2-2.8)

*($p < 0.05$)

ตารางที่ 5 ทัศนคติของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านแยกตามปัจจัยต่าง ๆ

ปัจจัย	อาจารย์แพทย์	แพทย์ประจำบ้าน
การสนับสนุนกิจกรรมทางวิชาการ (2-10, คะแนนกึ่งกลาง = 6)	5.6 (5.0-6.2)	5.8 (5.3-6.3)
การจัดหาข้อมูลยา (2-10, คะแนนกึ่งกลาง = 6)	4.6 (4.1-5.1)	6.3 (5.7-6.9)
การมี อิทธิพ ล ต่ อพฤติ (5-25, คะแนนกึ่งกลาง = 15)	13.2 (12.5-13.9)	12.6 (11.9-13.3)

สำรวจหรือตรวจสอบว่าข้อมูลข่าวสารที่ผู้แทนยานำเสนอต่อแพทย์มีความถูกต้องมากน้อยเพียงใด แต่จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าข้อมูลที่แพทย์ได้รับจากผู้แทนยา จำนวน 106 ข้อ จะมีถึง 11% ที่พบว่าไม่ถูกต้อง [2]

นอกจากนี้จากการสำรวจพบว่าทั้งอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้าน ที่ตอบว่าได้เคยรับการอบรมจากโรงเรียนแพทย์เกี่ยวกับการปฏิบัติต่อผู้แทนยา มีเพียง 15% ซึ่งเป็นจำนวนที่น้อยมาก เมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ ดังเช่นที่ Mckinney WP และคณะทำสำรวจไว้พบว่า แพทย์ถึง 90 % ได้รับการอบรมดังกล่าว[8]

จากการศึกษานี้พบว่าทั้งอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านต่างให้คำตอบเป็นไปในแนวทางเดียวกันคือ ผู้แทนยาไม่มีอิทธิพลที่จะเปลี่ยนพฤติกรรมการสั่งใช้ยาของแพทย์ ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาอื่น ๆ ที่แสดงให้เห็นว่าการให้ของขวัญของตอบแทนแก่แพทย์มีอิทธิพลต่อการตัดสินใจสั่งการรักษาแก่ผู้ป่วย[9] สมมติฐานหนึ่งที่อาจเป็นไปได้คือ มีความแตกต่างของพฤติกรรมที่ตอบแบบสอบถามและที่ปฏิบัติจริง ตัวอย่างที่คล้ายคลึงกันคือการส่งแบบสอบถามหรือยกกรณีศึกษาให้แพทย์ตอบเพื่อศึกษาพฤติกรรมการสั่งการรักษาของแพทย์โดยการเขียน (written case simulation) พบว่าไม่สอดคล้องกับพฤติกรรมที่แพทย์ปฏิบัติจริงในเวชปฏิบัติ[16]

ดังนั้นโรงเรียนแพทย์จึงควรที่จะมีการเร่งฝึกอบรมแพทย์ ให้ได้รับการฝึกอบรมในหลักสูตรที่จะช่วยให้แพทย์รู้จักกลั่นกรองและเลือกใช้ข้อมูลได้อย่างถูกต้อง การรู้จักวิเคราะห์และวิจารณ์วารสารที่ผู้แทนนำมาอ้างอิงเพื่อสนับสนุนความน่าเชื่อถือของยา [2] ประสิทธิภาพของยา (efficacy) และผลข้างเคียงของยา (ADR) โดยแนวทางหนึ่งของการช่วยให้แพทย์รู้จักแยกแยะข้อมูลได้เหมาะสมในขณะนี้คือ การใช้เวชศาสตร์อิงหลักฐาน (Evidence based medicine) โดยมีหลักการที่ว่า การตัดสินให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาหรือการใช้เครื่องมือใดของแพทย์ จำเป็นที่จะต้องอาศัยข้อมูลเชิงวิทยาศาสตร์ที่ได้มีการอ้างอิงไว้แล้วอย่างถูกต้อง การพิจารณาเลือกใช้ยาหรือเครื่องมือใด แพทย์ควรมีการสืบค้นข้อมูลจากหลาย ๆด้าน โดยควรที่จะต้องนำความรู้ในเรื่องระบาดวิทยาและสถิติทางการแพทย์เข้ามาช่วยในการคิดพิจารณา และจะต้องมีการติดตามตรวจสอบข้อมูลนั้นอยู่เสมอ[17]

นอกจากนี้สิ่งที่โรงเรียนแพทย์ควรมีการดำเนินการควบคู่ไปด้วย คือ การปลูกจิตสำนึกของแพทย์ให้มีจริยธรรมในการเลือกการรักษาให้ผู้ป่วยอย่างสมเหตุสมผล ที่ให้ทั้งคุณภาพและราคาเหมาะสม ตลอดจนการจัดอบรมให้แพทย์รู้จักการปฏิบัติตนอย่างเหมาะสมเมื่อต้องติดต่อกับผู้แทนยา[18] นโยบายหนึ่งที่น่าจะดำเนินการจัดทำขึ้นคือ การจัดทำ guideline for ethical behavior รวมทั้งการจัดหากลไกควบคุม การจัดอบรมสัมมนาแพทย์เพื่อการปฏิบัติตนที่เหมาะสมต่อผู้แทนยา ควรจะเป็นเรื่องที่ครอบคลุมถึง กลยุทธ์ทางการตลาดในการนำเสนอยา การใช้ตัวอย่างยา ประเด็นราคายา จริยธรรมและการรับของขวัญ[19]

สรุป

การสำรวจทัศนคติเกี่ยวกับการได้รับข่าวสารและประโยชน์ที่ได้จากการติดต่อกับผู้แทนยา ของอาจารย์และแพทย์ประจำบ้าน ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ของโรงเรียนแพทย์ทั้ง 10 แห่งในประเทศไทย พบว่าความคิดเห็นของอาจารย์แพทย์และแพทย์ประจำบ้านส่วนใหญ่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน กล่าวคือผู้แทนยามีส่วนร่วมในการสนับสนุนกิจกรรมทางวิชาการการจัดหาข้อมูลยา แต่มีอิทธิพลต่อการตัดสินใจสั่งการรักษาของแพทย์น้อย

คำขอบคุณ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินทุนวิจัยของศิริราชมูลนิธิ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์และแพทย์ประจำบ้านทั้ง 10 สถาบันที่ให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถามครั้งนี้ และขอขอบพระคุณ

Dr. WP McKinney ที่อนุญาตให้ดัดแปลงแบบสอบถามเพื่อใช้ในการศึกษาครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hemminki E. Factors influencing rational prescribing. *Drug Intell Clin Pharm* . 1976; 10: 321-329.
2. Ziegler MG, Pauline L, and Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA*.1995; 273: 1296-1298.
3. Soumerai SB, Jerry Avorn. Principals of educational outreach ('Academic detailing') to improve clinical decision making. *JAMA* . 1990; 263: 549-556.
4. Eaton G, Parish P. Source of drug information used by general practitioners. *J R Coll Gen Pract.* 1976; 26(suppl): 58-64.
5. Nicole L, Rich EC, Simpson DE, et al. Pharmaceutical representatives in academic medical centers: interaction with faculty and housestaff. *J Gen Intern Med* .1990; 5: 240-243.
6. คณะทำงานเพื่อศึกษาวิเคราะห์ระบบยาของประเทศไทย, สถาบันวิจัยสาธารณสุขไทย มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. ระบบยาของประเทศไทย, 2537.
7. Mary-Margaret Chen, Landefeld CS, and Murray TH. Doctors, drug companies, and gifts. *JAMA* 1989; 262: 3448-3451.
8. McKinney WP, Schiedermayer DL, Nicole, L, et al. Attitudes of internal medicine faculty and residents toward professional interaction with pharmaceutical sales representatives. *JAMA* .1990; 264:1693-1697.
9. Bank JW, Mainous AG. Attitudes of medical school faculty toward gifts from the pharmaceutical industry. *Aca Med* .1992; 67: 610-612.
10. Lichstein PR, Turner RC, and O'Brien K. Impact of pharmaceutical company representatives on internal medicine residency programs. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 1009-1013.
11. Hayes TM, Allery LA, Harding KG, et al. Continuing education for general practice and the role of the pharmaceutical industry. *Br J Gen Practice.* 1990; 40: 510-512.
12. สุชาติ ประสิทธิ์รัฐสินธุ์, ระเบียบวิธีการวิจัยทางสังคมศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 8. กรุงเทพมหานคร: สำนักวิจัย สถาบันบัณฑิตพัฒนบริหารศาสตร์, 2536.
13. ศิริชัย พงษ์วิชัย. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยคอมพิวเตอร์. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2535.
14. ทัสสนี นุชประยูร และ เดิมศรี ชำนิจารกิจ, บรรณาธิการ. การวิจัยชุมชนทางการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2533.
15. Winefield H, Steven I, Graham N. Return rates in general practitioner surveys. *Med J Aust* .1990; 152: 674.
16. Jones TV, Gerrity MS, Earp J. Written case simulations: Do they predict physicians ' s behavior? *J Epidemiol* .1990; 43: 805-815.
17. Davidoff F, Haynes B, Sackett D and Smith R. Evidence based medicine: A new journal to help doctors identify the information they need. *BMJ* .1995; 310: 1085-1086.
18. Ferguson RP. Training the resident to meet the detail man. *JAMA.* 1989; 261: 992-993.

19. Brotzman GL. Mark DH. Policy recommendations for pharmaceutical representative-resident interactions. *Family Med* .1992; 24: 431-432.

ขอขอบพระคุณ

พลตรี สุนันท์ โรจนวิภาค

ที่ให้การสนับสนุน

กิจกรรมของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Bayer

Ciprobay®

Outstanding broad-spectrum bactericidal activity

- Against clinically relevant bacteria
- Against nosocomial pathogens
- Against bacteria that have so far been susceptible only to selective antibiotics
- Without cross-resistance to other types of antibiotics

Ciprobay®
Ciprofloxacin

the high-performance quinolone for bacterial infections.

Ciprobay® /prescribing information, oral and intravenous routes.

Composition : Each Ciprobay 250/500/750 film-coated tablet contains ≙291/582/873 mg of ciprofloxacin·HCl·H_2O, corresponding to 250/500/750 mg of ciprofloxacin.
Ciprobay 100/200 infusion fluid : 50 ml/100 ml of infusion fluid contain 127.2 mg/254.4 mg of ciprofloxacin lactate, corresponding to 100 mg/200 mg of ciprofloxacin.
Ciprobay 100 infusion fluid concentrate : 10 ml of infusion fluid concentrate contain 127.2 mg of ciprofloxacin lactate, corresponding to 100 mg of ciprofloxacin.

Indications : Infections of the respiratory tract, middle ear, sinuses, eyes, kidneys and urinary tract, genital organs (including gonorrhoea), abdomen (e.g. bacterial infections of gastrointestinal tract, biliary tract, peritonitis), skin and soft tissues, bones and joints; further, septicaemia, infections in patients with reduced host defence, selective gut decontamination.

Contraindications : Hypersensitivity to ciprofloxacin or other quinolones. Children, juveniles, pregnant and nursing women should not receive Ciprobay. Caution must be exercised in patients of old age and/or patients presenting damage to the central nervous system.

Side effects : The following side effects were observed : nausea, diarrhoea, vomiting, gastrointestinal disorders, abdominal pain, flatulence, anorexia.
In the case of persistent diarrhoea and colics, a pseudomembranous colitis may be present (discontinue drug!). Dizziness, headache, tiredness, peripheral paralgia, agitation, anxiety, in very rare cases abnormal vision and convulsion. Skin reactions, drug fever, facial oedema. Fall in blood pressure, tachycardia. Arthralgia, thrombophlebitis. Transient rise in transaminases and alkaline phosphatase. The following side effects, which have been observed with other quinolones, may also occur after administration of Ciprobay : photophobia, confusion, hallucination, depression, psychotic reactions, nightmares, unsteady gait, tremor. Anaphylactoid reactions (including shock); in individual cases petechiae, haemorrhagic bullae, vasculitis. Photoallergic reactions. Anaemia, leucopenia, eosinophilia, thrombopenia. Tubular renal damage. Hyperglycaemia, tendovaginitis, muscle pain, disturbances in taste and smell. Increase in serum bilirubin and creatinine.

Interactions with other drugs : Tablets : Mineral-containing antacids reduce the absorption of ciprofloxacin; therefore Ciprobay should be given 2 hours prior to or after the intake of antacids.
The concomitant use of Ciprobay (1,500 mg and more per day) and theophylline may result in elevated plasma concentrations of theophylline.
Infusion fluid/infusion fluid concentrate : Cardiovascular-function should be monitored when Ciprobay and barbiturate-containing anaesthetics are concurrently administered.

Dosage : Depending on the indication, 125-750 mg (oral) b.i.d. or 100-200 mg (i.v.) b.i.d.
Acute gonorrhoea can be treated with a single dose of 250 mg (oral) or 100 mg (i.v.)
Impaired renal function : The normal dose must be reduced if creatinine clearance is below 20 ml/min.

Administration : The film-coated tablets are taken unchewed with some liquid.
The infusion fluid can be infused direct or after it has been diluted in suitable infusion fluids. Duration of infusion : 30 minutes.
The concentrate should be used only after having been diluted insuitable infusion fluids such as normal saline solution, Ringer's, glucose, fructose solution.

Duration of treatment : The duration of treatment is determined by the severity of the infection and lasts, as a rule, 7-14 days.

Bayer AG. Leverkusen, West-Germany

Further information is available from
Bayer Thai Co., Ltd.
130/1 North Sathorn Road, Bangkok.

Bayer

Ciprobay®

Knocks out the genetic code of bacteria.

Unknown pathogens, mixed infections, problem organisms... Ciprobay® penetrates to the site of infection-directly, exerting bactericidal action by interfering with the bacterial DNA.

With the patient in mind : Ciprobay®

Ciprobay®
Ciprofloxacin

the high-performance quinolone for bacterial infections.

THE INDUCIBLE ISOFORM OF CYCLO-OXYGENASE (COX-2) : NEW TARGET FOR ANTIINFLAMMATORY THERAPY

Pravit Akarasereenont, M.D., Ph.D

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

ABSTRACT

Prostaglandins (PGs) have numerous cardiovascular and inflammatory effects. Cyclo-oxygenase (COX) is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to PGs, prostacyclin (PGI_2) and thromboxane (TX) A_2. Recently, two isoforms of COX have been identified, sequenced and cloned. The constitutive isoform (COX-1), encoded by a 2.8kb mRNA, is present in cells under physiological conditions. The other form, mitogen-inducible isoform (COX-2), encoded by a 4.2kb mRNA, is induced by some cytokines, mitogens and endotoxin presumably in pathological conditions, such as inflammation. This review focuses on what is known about the newly described COX-2.

Keywords: COX-2, prostaglandins,inflammation, NSAIDs

INTRODUCTION

PGs have numerous cardiovascular and inflammatory effects.[1] Cyclo-oxygenase (COX) is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to PGs, prostacyclin (PGI_2) and thromboxane (TX) A_2.[2,3] Recently, two isoforms of COX have been identified, sequenced and cloned. One is a constitutive enzyme (COX-1) producing regulatory prostanoids under physiological conditions, whereas the other (COX-2) is induced by mitogens and proinflammatory cytokines during pathological states such as inflammation.[4,5,6,7]

The possibility that COX could exist as different isoforms was initially suggested by Flower and Vane,[8] based on their observation that in different COX systems extracted from different regions of the body, there were different sensitivities to inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Further investigations into enzymatic kinetics have also suggested the existence of different

"pools" of COX.[9-11] These various studies, however, did not determine whether the "multiple forms" of COX being analyzed were actually separate isoenzymes or if the differences seen could have been due to the environment or subcellular location of the protein.[12]

The discovery of COX-2

In the last few years of molecular biological studies, there has been a clear description of a novel, mitogen-inducible isoform of COX,[13,14,15,16] which unlike its constitutive (COX-1) counterpart is regulated by glucocorticoids.[13,16,17] These two proteins (COX-1 and COX-2) are encoded by separate genes,[18,19,20] but have the same molecular weight (approximately 70 kDa) and share about 60% homology at both the cDNA and amino acid level, the structural and enzymic components being the most highly conserved.[21] Moreover, COX-1 and COX-2, purified from mouse, have similar K_m values for AA (3.0 and 2.5 mM, respectively) and appear to have similar V_{max} values (29.5 and 23.0 nmol AA consumed/min per mg, respectively).[22,23]

The two isoforms of COX carry out the same biochemical function but there is a dramatic difference between the two isoenzymes in their patterns of expression and regulation. The COX-1 protein from sheep vesicular glands[24] was cloned and expressed first,[25] and the cDNA shown to encode a 2.8 kb mRNA. Similar analysis of COX-2 yielded a larger mRNA; 4.2 kb in mouse fibroblasts and human monocytes[5] and 3.9 kb in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).[26] Each of these were translated into protein of molecular weight of 70 kDa.

The cDNA for COX-2 differs from COX-1 primarily at the encoding regions responsible for induction.[7] The COX-2 gene is an immediate-early response gene,[27] one of a set of genes associated with control of the cell cycle. This gene was identified in chicken embryo fibroblasts transformed by Rous sarcoma virus,[14] and was identical with an already discovered gene (TIS-10 early response gene) in Swiss 3T3 fibroblasts treated with phorbol ester.[15]

COX-1 is constitutively expressed in most tissues,[28] although the level of expression varies between cell types. Some cells, including vascular endothelial cells[29] and platelets,[30] express relatively large amounts of COX-1. COX-1 appears to be maintained at constant levels, although small increase of about two to four folds can occur after stimulation with hormones and growth factors.[31] In contrast, COX-2 expression increases by as much as 10-80 folds. COX-2 is undetectable in most tissues, but its expression is dramatically increased during inflammation or in cultured cells after exposure to mitogenic stimuli. For example, growth factors, phorbol esters, and IL-1 induce COX-2 in fibroblasts;[5,15,28,32] LPS (lipopolysaccharide, endotoxin) can stimulate COX-2 expression in monocytes and macrophages;[6,33,34] and tumour necrosis factor, phorbol esters, LPS and IL-1 can induce COX-2 in vascular endothelial cells.[4,35] COX-2 is also increased in synoviocytes during inflammation,[36] and a dramatic transient increase in COX-2 occurs in rat ovarian follicles immediately preceding ovulation.[37,38] This latter event can be viewed as a local inflammatory response.

The induction of COX-2

Table 1.1 lists some of the known inducers of COX-2 in a variety of cell types. Other possible known inducers of COX-2 include transforming growth

factor-β (TGF-β), forskolin, colony stimulating factor-1 (CSF-1),[39,40] and hormones such as progesterone, or luteinizing hormone (LH).[12] Although only a limited number of tissues and cell types have been examined, it is possible that COX-2 can be expressed in almost any cells or tissues with the appropiate stimuli. Another important aspect of the regulated induction of COX-2 is that it can be completely inhibited by anti-inflammatory glucocorticoids such as dexamethasone.[5,6,16,17] Thus, COX-2 appears to belong to a family of similarly regulated, glucocorticoid-sensitive, inflammatory-response genes.[41] The ability of dexamethasone to inhibit the induction of COX-2 is a possible explanation of its potent anti-inflammatory activity. While the induction of *de novo* COX-2 synthesis can also be inhibited by protein synthesis inhibitors (cycloheximide), inhibitors of RNA synthesis (actinomycin D) can cause further decreases in PG production,[42] indicating a gene expression regulated at the level of mRMA.[14]

That COX-1 is expressed constitutively in most tissues suggests that it is a "housekeeping enzyme" whose purpose is to produce prostaglandins that regulate normal cellular processes.[21] It is likely that COX-1 is the enzyme which, under physiological conditions, produces the PGs that modulate gastrointestinal and kidney functions and vascular homeostasis. In contrast, COX-2 produces PGs that are involved in inflammation and/or mitogenesis.[27,41,51] Physiological roles for the two COX isozymes will only be determined definitively when specific inhibitors for each isozyme have been developed or when animal models have been constructed that express only one of the two isozymes are available. At present, the idea of the housekeeping COX-1 and the inflammatory COX-2 provides a strong working model for investigating the biology of these enzymes (see Table 1.2 for summary).

Inhibition of prostanoid biosynthesis

The main therapeutic value of inhibition of prostanoid biosynthesis is in the treatment of inflammation. Elevated levels of prostanoids have been observed in almost all models and all acute and chronic inflammatory conditions studied in human. PGs release is associated with the local tissue and blood vessels, while TXs and other eicosanoid mediators such as leukotrienes are released by accumulating leucocytes.[52] PGE_2 and PGI_2 at physiological levels do not appear directly to cause oedema formation and pain, but strongly synergise with the effects of bradykinin and histamine in exudate formation, and pain production by an hyperalgesic mechanism. PGE_2 is also a potent pyrogenic factor.[52]

However, anti-inflammatory properties, especially seen with PGE_2,[53,54] are likely to be involved in resolution and healing. For instance, $PGF_{2\alpha}$ may be involved in the contraction of granulation tissue[55] and PGE_2 inhibits lymphotoxin production in T-cell suggesting a role in immunosuppression.[54,56]

Anti-inflammatory steroids

Glucocorticosteroids, either as exogenous or synthetic drugs or the endogenous forms, are potent anti-inflammatory compounds, but exhibit severe side effects after prolonged use.[57] Their ability to reduce inflammation is at many levels, including suppression of PLA_2 activity and secretion of proinflammatory cytokines and via the production of lipocortins.[58] Another level

Table 1.1 Induction of COX activity in a variety of cell types. Induction was, in certain models, deduced from the observation of increased PG synthesis. In the examples marked,* the induction of COX-2 mRNA or protein was specifically demonstrated. There is a wide range of inducing stimulus including endotoxin, cytokines, growth factors, mitogens and second messenger molecules.

Inducers	Cell types	Ref.
LPS	Endothelial cells Monocyte/Macrophages	26,35 33,34
TNF	Endothelial cells Macrophages	35 16
IL-1	Endothelial cells Macrophages Fibroblast	35 5 5
IL-2	Endothelial cells	43
PDGF	Endothelial cells Fibroblast	44 45
EGF	Endothelial cells Smooth muscle cells Amnion cells Osteoblast	46 47 48 49
PMA or TPA	Endothelial cells Smooth muscle cells Fibroblast	26,35 26 26,32
Serum	Fibroblast	32
cAMP	Osteoblast	50

by which steroids act is to inhibit the induction of the COX-2 isoform.[13,16]

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

In 1971, Vane showed that aspirin, indomethacin and salicylate exerted their effects by the inhibition of COX.[59] Since then, three different mechanisms of inhibition have been described for the inhibitory action of these drugs. Aspirin noncompetitively and irreversibly inhibits COX by acetylation of the hydroxyl group of serine residues and specifically Ser_{530} to disable the bis-oxygenase activity.[60] Indomethacin noncompetitively inhibits COX without covalent modification of the enzyme while ibuprofen-like drugs inhibit COX by competing in a reversible manner for the AA binding site.[61]

Table 1.2 A comparison of some properties of COX-1 and COX-2

Parameter	COX-1	COX-2
Homology :		
cDNA*	599 amino acids	604 amino acids (60% identical)
mRNA	2.8 kb	3.9-4.2 kb
Protein (MW)	70 kDa	70 kDa
K_m (for AA substrate)	3.0 Mm	2.5 mM
V_{max} (for AA substrate)	29.5 nmol/min/mg	23.0 nmol/min/mg
Regulation	Constitutive	Inducible
Range of expression	Can increase 2-4 folds	Can increase 10-80 folds
Tissue expression	Most tissues	Most tissues but requires suitable stimulation
Effect of glucocorticoids	Little or none	Inhibit expression
Proposed role of enzyme	"Housekeeping gene" to produce PGs in physiological conditions	Inflammatory response gene, immediate early gene, responded to mitogenesis or pathophysiological conditions

* Protein regions believed to be important for enzyme function that are conserved include: EGF homology domain, haem ligand sites, aspirin acetylation "active" site, glycosylation sites, maximum enzymic activity (V_{max}) and affinity for AA (K_m).

Irrespective of the mode of inhibition, the major side effects observed with all NSAIDs used are gastrointestinal ulceration and renal damage.[2,62,63] Both forms of toxicity are associated with a decrease in PG production in the stomach and in the kidney. Experimentally, these side effects of NSAIDs can be reduced by the simultaneous administration of exogenous PGs (PGE_1).[64] Indeed, some NSAIDs are now marketed in combination with a prostaglandin analogue. Following the demonstration of the two COX isoforms, these toxic effects have been re-interpreted as being due to inhibition of the constitutive COX-1 in these tissues. It is implied that PG production in the stomach and the kidney is essential for the normal functioning of these organs and, thus, inhibition of this normal production catalysed by COX-1 leads to the observed pathology.

Future prospect

The differential inhibition between these two enzymes by NSAIDs shows their pharmacological difference and which it is suggested that the inhibition of COX-1 activity ("housekeeping" enzyme responsible for the formation of COX-metabolites under physiological conditions) by NSAIDs accounts for the well-documented side effects (e.g. gastric damage) of these drugs. In contrast, inhibition of COX-2 activity accounts for the potent anti-inflammatory effects of NSAIDs. The development of relatively selective inhibitors of COX-2 activity will lead to better anti-inflammatory drugs, with fewer side effects. As COX-2 is present in many inflammatory conditions and is induced by various inflammatory stimuli, an elucidation of the signal transduction mechanisms involved in the synthesis of COX-2 will gain a better understanding of pathophysiological conditions, such as inflammation.

REFERENCES

1. Vane, J.R., Botting, R.M. The prostaglandins. *Aspirin and Other Salicylates.* 1992; eds JR Vane and RM Botting: London, pp. 17-34.
2. Vane, J.R., Botting, R.M.. The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J.* 1990; 66 Suppl 4: S2-17.
3. Smith, W.L., Marnett, L.J. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1083: 1-17.
4. Maier, J.A.M., Hla, T., Maciag, T. Cyclooxygenase is an immediate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells. *J Biol Chem.* 1990; 265: 10805-10808.
5. O'Banion, M.K., Winn, V.D., Young, D.A. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 4888-4892.
6. Lee, S.H., Soyoola, E., Chanmugam, P., et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem.* 1992; 267: 25934-25938.
7. Xie, W.L., Robertson, D.L., Simmons, D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Dev Res.* 1992; 25: 249-265.
8. Flower, R.J., Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 1972; 240: 410-411.

9. Lysz, T.W., Needleman, P. Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in Brain. *J Neurochem.* 1982; 38: 1111-1117.
10. Lysz, T.W., Zweig, A., Keeting, P.E. Examination of mouse and rat tissues for evidence of dual forms of the fatty acid cyclooxygenase. *Biochem Pharmacol.* 1988; 37: 921-927.
11. Wu, K.K., Hatzakis, H., Lo, S.S., et al. Stimulation of de novo synthesis of prostaglandin G/H synthase in human endothelial cells by phorbol ester. *J Biol Chem.* 1988; 263: 19043-19047.
12. Smith, W.L., Marnett, L.J., De Witt, D.L. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Pharmacol Ther.* 1991; 49: 153-179.
13. Fu, J.Y., Masferrer, J.L., Seibert, K., et al. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem.* 1990; 265: 16737-16740.
14. Xie, W.L., Chipman, J.G., Robertson, D.L., et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88; 2692-2696.
15. Kujubu, D.A., Fletcher, B.S., Varnum, B.C., et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem.* 1991; 266: 12866-12872.
16. Masferrer, J.L., Seibert, K., Zweifel, B.S., et al. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 3917-3921.
17. Kujubu, D.A., Herschman, H.R. Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TIS10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene. *J Biol Chem.* 1992; 267: 7991-7994.
18. Yokoyama, C., Tanabe, T. Cloning of human gene encoding prostaglandin endoperoxide synthase and primary structure of the enzyme. *Biochem Biophysic Res Commun.* 1989; 165: 888-894.
19. Kraemer, S.A., Meade, E.A., De Witt, D.L. Prostaglandin endoperoxide synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophysic.* 1992; 293: 391-400.
20. Fletcher, B.S., Kujubu, D.A., Perrin, et al. Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. *J Biol Chem.* 1992; 267: 4338-4344.
21. Smith, W.L. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol.* 1992; 263: F181-F191.
22. Meade, E.A., Smith, W.L., De Witt, D.L. Expression of the murine prostaglandin (PGH) synthase-1 and PGH synthase-2 isoenzymes in cos-1 cells. *J Lipid Med.* 1993; 6: 119-129.
23. Meade, E.A., Smith, W.L., De Witt, D.L. Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and Other Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Biol Chem.* 1993; 268: 6610-6614.
24. Miyamoto, T., Ogino, N., Yamamoto, S., et al. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J Biol Chem.* 1976; 251: 2629-2636.
25. De Witt, D.L., Smith, W.L. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85: 1412-1416.

26. Hla, T., Neilson, K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 7384-7388.
27. Herschman, H.R. Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters. *Ann Rev Biochem*. 1991; 60: 281-319.
28. Simmons, D.L., Xie, W.L., Chipman, J.G., et al. Multuple Cyclooxygenases: Cloning of a mitogen-inducible form. *Prost Leuk Lipox PAF*. 1991; 10: 67-78.
29. De Witt, D.L., Day, J.S., Sonnenburg, W.K., et al. Concentrations of prostaglandin endoperoxide synthase and prostaglandin I_2 synthase in the endothelium and smooth muscle of bovine aorta. *J Clin Invest*. 1983; 72: 1882-1888.
30. Funk, C.D., Funk, L.B., Kennedy, M.E., et al. Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J*. 1991; 5: 2304-2312.
31. De Witt, D.L. Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. *Biochim Biophys Acta,*. 1991; 1083: 121-134.
32. Kujubu, D.A., Reddy, S.T., Fletcher, B.S., et al. Expression of the Protein Product of the Prostaglandin Synthase-2/TIS10 Gene in Mitogen-stimulated Swiss 3T3 Cells. *J Biol Chem*. 1993; 268: 5425-5430.
33. O'Sullivan, M.G., Chilton, F.H., Huggins, E.M., et al. Lipopolysaccharide priming of alveolar macrophages for enhanced synthesis of prostanoids involves induction of a novel prostaglandin H synthase. *J Biol Chem*. 1992; 267: 14547-14550.
34. O'Sullivan, M.G., Huggins, E.M., Meade, E.A., et al. Lipopolysaccharide induces prostaglandin H synthase-2 in alveolar macrophages. *Biochem Biophysic Res Commun*. 1992; 187: 1123-1127.
35. Jones, D.A., Carlton, D.P., McIntyre, T.M., et al. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J Biol Chem*. 1993; 268: 9049-9054.
36. Sano, H., Hla, T., Maier, J.A., et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest*. 1992; 89: 97-108.
37. Sirois, J., Richards, J.S. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J Biol Chem*. 1992; 267: 6382-6388.
38. Sirois, J., Simmons, D.L., Richards, J.S. Hormonal regulation of messenger ribonucleic acid encoding a novel isoform of prostaglandin endoperoxide H synthase in rat preovulatory follicles: induction in vivo and in vitro. *J Biol Chem*. 1992; 267: 11586-11592.
39. Schalkwijk, C.G., Vervoordeldonk, M., Pfeilschifter, J., et al. Cytokine- and forskolin-induced synthesis of group II phospholipase A2 and prostaglandin E2 in rat mesangial cells is prevented by dexamethasone. *Biochem Biophysic Res Commun*. 1991; 180; 46-52.
40. Thiemermann, C., Mitchell, J.A., Ferns, G.A.A. Eicosanoids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipid*. 1993; 4; 401-406.
41. Jonat, C., Rahmsdorf, H.J., Park, K.K., et al. Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by

glucocorticoid hormone. *Cell.* 1990; 62: 1189-1204.

42. Bailey, J.M., Makheja, A.N., Pash, J., et al. Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. *Biochem Biophysic Res Commun.* 1988; 157: 1159-1163.
43. Frasier-Scott, K., Hatzakis, H., Seong, D., et al. Influence of natural and recombinant interleukin 2 on endothelial cell arachidonate metabolism: induction of De Novo synthesis of prostaglandin H synthase. *J Clin Invest.* 1988; 82; 1877-1883.
44. Coughlin, S.R., Moskowitz, M.A., Zetter, B.R., et al. Platelet-dependent stimulation of prostacyclin synthesis by platelet-derived growth factor. *Nature.* 1980; 288: 601-602.
45. Lin, A.H., Bienkowski, M.J., Gorman, R.R. Regulation of prostaglandin H synthase mRNA levels and prostaglandin biosynthesis by platelet-derived growth factor. *J Biol Chem.* 1989; 264: 17379-17383.
46. Ristimaki, A., Ylikorkala, O., Perheentupa, J., et al. Epidermal growth factor stimulates prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. *Thromb Haemo.* 1988; 59: 248-250.
47. Bailey, J.M., Muza, B., Hla, T., et al. Restoration of prostacyclin synthase in vascular smooth muscle cells after aspirin treatment: regulation by epidermal growth factor. *J Lipid Res.* 1985; 26: 54-61.
48. Casey, M.L., Korte, K., MacDonald, P.C. Epidermal growth factor stimulation of prostaglandin E_2 biosynthesis in amnion cells: induction of prostaglandin H_2 synthase. *J Biol Chem.* 1988; 263: 7846-7854.
49. Yokota, K., Kusaka, M., Ohshima, T., et al. Stimulation of prostaglandin E_2 synthesis in cloned osteoblastic cells of mouse (MC3T3-E1) by epidermal growth factor. *J Biol Chem.* 1986; 261: 15410-15415.
50. Kusaka, M., Oshima, T., Yokora, K., et al. Possible induction of fatty acid cyclooxygenase in mouse osteoblastic cells (MC3T3-EI) by cAMP. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 972: 339-346.
51. Ryseck, R., Raynoschek, C., MacDonald-Bravo, H., et al. Identification of an immediate early gene, PGHS-b, whose protein product has prostaglandin synthase/cyclooxygenase activity. *Cell Growth Differen.* 1992; 3: 443-450.
52. Moncada, S., Vane, J.R. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A_2, and prostacyclin. *Pharmacol Rev.* 1979; 30: 293-331.
53. Zurier, R.B. Role of prostaglandins E in inflammation and immune responses. *Adv Prost Thromb Leuk Res.* 1991; 21B: 947-953.
54. Ferreri, N.R., Sarr, T., Askenase, P.W., et al. Molecular regulation of tumor necrosis factor-a and lymphotoxin production in T cells:Inhibition by prostaglandin E_2. *J Biol Chem.* 1992; 267: 9443-9449.
55. Appleton, I., Tomlinson, A., Colville-Nash, P.R., et al. Temporal and spatial immunolocalization of cytokines in murine chronic granulomatous tissue: implication for their role in tissue development and repair processes. *Lab Invest.* 1993; 69: 405-414.
56. Quill, H., Gaur, A., Phipps, R.P. Prostaglandin E_2-dependent induction of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor secretion by cloned murine helper T cells. *J Immunol.* 1989; 142: 813-818.
57. Flower, R.J., Dale, M.M. in Textbook of immunopharmacology: The anti-

inflammatory effects of corticosteroids. 1989; eds. M.M. Dale, J.C. Foreman, and T.P.D. Fan, London, pp. 299-308.
58. Flower, R.J. Lipocortin and the mechanism of action of the glucocorticoids. *Br J Pharmacol.* 1988; 94: 987-1015.
59. Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 1971; 231: 232-235.
60. Roth, G.J., Stanford, N., Majerus, P.W. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72: 3073-3076.
61. Rome, L.H., Lands, W.E.M. Structural requirements for time-dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975; 72: 4863-4865.
62. Lanza, F.L., Royer, G.L., Nelson, R.S., et al. A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol.* 1981; 75: 17-21.
63. Lanza, F.L. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol.* 1989; 22 suppl 163: 24-31.
64. Hawkey, C.J., Walt, R.P. Prostaglandins for peptic ulcer: A promise unfulfilled. *Lancet.* 1986; 2: 1084-1086.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PEPTIC ULCER : ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Sukij Roong-apinan, M.D.

**Clinical Pharmacology Unit, Department of Pharmacology,
Faculty of Medicine, Chiangmai University. Chiangmai 50002, THAILAND**

ABSTRACT

Because of the widespread arousing interest in Helicobacter pylori infection, pharmacological treatment for peptic ulcer faces great changes. Although several controversial aspects about this infection are still suspended in medical profession. There are a lot of evidences which have proven the benefits of eradication H. pylori from the gut of peptic patients. Moreover, NIH consensus conference has approved eradication H. pylori in every peptic patient who is infected with this spiral organism. This article is hoped to be useful for catching up pharmacological management on this catchy name, H. pylori in peptic disease. It reviews about importance, basic clinical studies, and gastric pharmacology. Various regimens of treatment are summarized. Some of general considerations in drug therapy are also discussed.

Keywords: ***Helicobacter pylori,*** **peptic ulcer, pharmacological treatment**

การใช้ยารักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori*

สุกิจ รุ่งอภินันท์, พบ.
หน่วยเภสัชวิทยาคลินิก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

ความตื่นตัวตัวเกี่ยวกับเชื้อ *Helicobacter pylori* ในการก่อโรคระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคแผลเปปติกในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างมากในการให้การรักษาแผลเปปติก วงการบริษัทยาทั่วโลกผู้ผลิตยายับยั้งการหลั่งกรดที่มีมูลค่าในแต่ละปีประมาณ 4 พันล้านเหรียญสหรัฐได้เปลี่ยนทิศทางในการศึกษาค้นคว้าโดยที่ต้องพยายามพิสูจน์ให้ได้ว่าประสิทธิภาพยาของบริษัทตนใช้ได้ผลในการกำจัดเชื้อชนิดนี้ และมีการกล่าวกันว่าหากมุ่งประเด็นการรักษาแผลเปปติกไปที่การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในไม่ช้าแผลเปปติกจะหายไปจากวงการแพทย์ในที่สุด

แผลเปปติกเป็นโรคติดเชื้อจริงหรือไม่ ?

พยาธิสรีระวิทยาการก่อโรคแผลเปปติกโดยทั่วไปนั้นเชื่อว่า แผลเปปติก เกิดจาก ปริมาณกรดที่มากเกินพอดีและเยื่อเมือกบุผนังกระเพาะอาหารที่อ่อนแอไป[1] การรักษาจึงมุ่งไปที่การหายาที่สามารถทำให้ ค่าความเป็น กรด-ด่างภายในกระเพาะสูงขึ้น หรือยาลดการหลั่งกรดจากเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร หรือยาที่มีคุณสมบัติปกป้องกระเพาะอาหาร (cytoprotective drugs) เป็นต้น แม้ว่าจะยังไม่สามารถแสดงกลไกการก่อโรคโดยเชื้อ *H. pylori* ได้อย่างชัดเจน แต่ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางว่า *H. pylori* เป็นปัจจัยสำคัญอันหนึ่งในการก่อโรคแผลเปปติก ถึงแม้ว่าอาจมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่เป็นแผลเปปติก โดยที่เชื้อชนิดนี้ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องเลยก็ตาม

เหตุที่ทำให้เกิดการยอมรับว่าเชื้อ *H. pylori* มีส่วนในการก่อโรคแผลเปปติกนั้น ได้แก่ การพบว่าร้อยละ 90-100 ของผู้ป่วยที่เป็นแผลที่ดูโอดีนัม (duodenal ulcer) จะมีการติดเชื้อชนิดนี้อยู่ ขณะที่ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยแผลที่กระเพาะอาหาร (gastric ulcer) จะมีการติดเชื้อนี้ [2,3,4] นอกจากเหตุผลดังกล่าวแล้ว การศึกษาทางคลินิกหลายครั้งได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ต่อการหายของแผลเปปติกอันเกิดจากการใช้ยากำจัด (eradicate) เชื้อ *H. pylori*

การศึกษาทางคลีนิก

กำจัดเชื้อ H. pylori แล้วเป็นแผลเปปติกกลับซ้ำลดลง

ในปี 1985 Marshall ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย duodenal ulcer ที่มีเชื้อ *H. pylori* 100 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย cimetidine กับยาต้านจุลชีพ (bismuth compounds และ tinidazole) ได้ผลสรุปว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ยังคงมีเชื้อ *H. pylori* (ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพ) จะมีการเป็นกลับซ้ำอีกภายใน 1 ปี ถึง 84% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาจนไม่มีเชื้อแล้วจะมีการเป็นกลับซ้ำอีก ภายใน 1 ปีเพียง 21% ($P<0.001$)[5] แสดงให้เห็นว่าการกำจัดเชื้อนี้ได้ช่วยลดอัตราการเป็นกลับซ้ำของแผลเปปติก ซึ่งภายหลังได้มีการศึกษาที่ให้ผลยืนยันเช่นเดียวกัน[6,7]

สำหรับเรื่องนี้ถือเป็นเรื่องสำคัญเพราะปัญหาหนึ่งในการรักษาแผลเปปติก ที่ผ่านมาคือเมื่อหยุดยาที่ใช้รักษา ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยแผลเปปติกจะกลับมาเป็นอีกในช่วงชีวิตที่เหลืออยู่ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายใน 6 เดือนหลังจากหยุดยา[8] Miilo รายงานไว้ว่าในการรักษาแผลเปปติก ด้วยยาลดกรด (antacid) จะพบว่าผู้ป่วย 50% จะกลับมาเป็นซ้ำอีกภายใน 6 เดือน ผู้ป่วย 80% จะกลับมาเป็นซ้ำอีกภายใน 1 ปี และผู้ป่วย 95% จะกลับมาเป็นซ้ำอีกภายใน 2 ปี [9] Dobrilla ได้ทำการศึกษาว่า หลังจากได้รักษาผู้ป่วยแผลเปปติกแล้ว เมื่อหยุดยา อัตราการเป็นกลับซ้ำมีประมาณ 40-90% ภายในเวลา 1 ปี ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิธีการรักษา[10] ดังนั้นการรักษาแผลเปปติกด้วยการกำจัดเชื้อ *H. pylori* จึงเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยแผลเปปติก

การกำจัดเชื้อ H. pylori ทำให้ duodenal ulcer หายเร็วขึ้น

Graham และคณะ (1991)[11] ได้ศึกษาผู้ป่วย 105 รายโดยแบ่งผู้ป่วยแผลดูโอดีนัมที่ติดเชื้อ *H. pylori* เป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยา bismuth compound, metronidazole และ tetracycline ในช่วง 2 สัปดาห์แรกร่วมกับ ranitidine เป็นเวลา 8 สัปดาห์ อีกกลุ่มให้ ranitidine อย่างเดียว 8 สัปดาห์ พบว่าแม้ เพียงสัปดาห์ที่ 2 หลังจากได้รับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอัตราการหายของแผล 37% ขณะที่กลุ่มหลังมีการหายของแผลเพียง 18% ($P<0.01$) นอกจากนี้ที่ 8 สัปดาห์หลังให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอัตราการหายของแผล 84% และกลุ่มที่ได้รับ ranitidine อย่างเดียวมีอัตราการหายของแผล 68% ($P<0.01$) จึงเห็นได้ว่าการรักษาแผลดูโอดีนัมด้วยการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ทำให้มีอัตราการหายของแผลเร็วขึ้นและดีขึ้นกว่าการได้รับ ranitidine อย่างเดียว

การกำจัดเชื้อ H. Pyroli ร่วมกับการให้ยายับยั้งกรดทำให้อัตราการหายของแผลเปปติกเร็วขึ้น

Hosking และคณะ (1992)[12] ได้ทดลองรักษาผู้ป่วย duodenal ulcer 155 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มๆแรกให้กิน bismuth subcitrate, tetracycline, metronidazole และ omeprazole เป็นเวลา 1 สัปดาห์ อีกกลุ่มให้ omeprazole เพียงอย่างเดียว 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นทั้งสองกลุ่มได้รับ

omeprazole ต่ออีก 3 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกยังตรวจพบแผลอยู่ 5% (95% CI, 2-12%) และกลุ่มหลังตรวจพบแผลอยู่ 22% (95% CI, 14-32%)

การกำจัดเชื้อ H. pylori เพียงอย่างเดียวทำให้อัตราการหายของแผลเปปติกสูงได้

Hosking และคณะ (1994)[13] ได้ทำการศึกษาอีกในผู้ป่วย duodenal ulcer 153 ราย โดยกลุ่มแรกให้ omeprazole 4 สัปดาห์ อีกกลุ่มให้ placebo (และเคี้ยว antacid ได้เมื่อต้องการ) 4 สัปดาห์ โดยที่ทั้งสองกลุ่มให้ bismuth subcitrate, tetracycline และ metronidazole ในช่วงสัปดาห์แรก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผลปรากฏว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการหายของแผลใกล้เคียงกันคือ 93% และ 92% ตามลำดับ และนอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอาการปวดท้องในช่วงสัปดาห์แรกน้อยกว่ากลุ่มหลัง การวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าการให้ยากำจัดเชื้อ *H. pylori* เพียงอย่างเดียวก็ให้ผลการรักษาแผลเปปติกได้สูงและยายับยั้งการหลั่งกรดนั้นจำเป็นในเฉพาะสัปดาห์แรกเท่านั้นเพื่อช่วยลดอาการปวดท้อง ไม่ได้ให้เพื่อช่วยเพิ่ม healing rate

เภสัชวิทยาสำหรับกระเพาะอาหาร (gastric pharmacology)

การแพร่ผ่านเซลล์บุกระเพาะอาหารนั้นเป็นไปตาม Fick's law of diffusion[14] ซึ่งปัจจัยที่มีอิทธิพลได้แก่ ความแตกต่างของความเข้มข้น (concentration gradient) และความไร้ประจุ (nonpolarity) หรือการไม่แตกตัว (unionization) ของอนุภาค การที่ยาจะแตกตัวอย่างไรในกระเพาะอาหารนั้น ก็ขึ้นกับค่ากรด-ด่างในกระเพาะอาหารและค่า *pKa* ของยาซึ่งเป็นไปตามสมการของHenderson-Hasselbach ส่วนค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหารนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละชั้น โดยในช่อง lumen จะมี pH ประมาณ 1.82-3.52 ในเยื่อเมือก (gastric mucus) จนถึงชั้นเซลล์บุผนังกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) มี pH ประมาณ 5.42-5.5[15] ดังนั้นจึงอาจเห็นได้ว่า การเปลี่ยนแปลงค่ากรด-ด่างในกระเพาะอาหารจะมีผลต่อการแพร่ผ่านของยา รวมถึงระดับความเข้มข้นของยาในกระเพาะอาหารด้วย

Goddard และคณะ (1996)[16] พบว่า omeprazole ช่วยเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ในกระเพาะอาหารบางประการ โดยให้อาสาสมัครรับประทาน omeprazole และได้รับการฉีดยาต้านจุลชีพต่างๆเข้าไปทางหลอดเลือด พบว่ายาomeprazole ไปลดปริมาตรของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร จึงทำให้ความเข้มข้นของยา amoxicillin ในน้ำย่อยกระเพาะอาหารสูงขึ้นมาก และเกินค่า MIC ของยา amoxicillin ต่อเชื้อ *H. pylori* อย่างมากดังนั้นจึงกล่าวนัยหนึ่งว่า omeprazole ช่วยเสริมฤทธิ์ของ amoxicillin และอีกทางหนึ่งคือ omeprazole ทำให้ค่าความเป็นกรดด่างในกระเพาะไม่ต่ำเกินไปจนทำให้ประสิทธิภาพของ amoxicillin ลดลง ในขณะที่ omeprazole ทำให้ระดับความเข้มข้นของ metronidazole ในน้ำย่อยกระเพาะอาหารลดลง

เนื่องจากมีการเกิด trapping ยา metronidazole ไว้ในชั้นใต้เยื่อบุกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามความเข้มข้นดังกล่าวยังสูงกว่าค่า MIC ของเชื้ออยู่ดี ส่วน clarithromycin นั้น omeprazole ไม่ได้มีผลในการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยาในน้ำย่อยแต่อย่างใด

ยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อ H. pylori ในกระเพาะอาหาร

ปัจจุบันมีการนำยาต้านจุลชีพมาใช้ในการกำจัด *H. pylori* ได้แก่ amoxicillin, tetracycline, bismuth compounds, clarithromycin, azithromycin และ metronidazole ส่วนยาที่นิยมใช้ร่วมเพื่อลดการหลั่งกรดคือ กลุ่ม proton pump inhibitors ซึ่งได้แก่ omeprazole และ lansoprazole หรือ กลุ่ม H_2 antagonist เช่น ranitidine

AMOXICILLIN

ยานี้สามารถยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อ *H. pylori* ได้โดยออกฤทธิ์ทั้งแบบเฉพาะที่ภายใน lumen และถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดแล้วหลั่งออกมาในน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร ยานี้แม้จะทนต่อกรดได้ดี แต่จะมีประสิทธิภาพสูงสุดเมื่ออยู่ในสภาวะที่ค่ากรด-ด่างเป็นกลาง (neutral pH) ยังไม่พบว่ามีรายงานถึงการดื้อยาของเชื้อนี้ต่อ amoxicillin

TETRACYCLINE

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของเชื้อแบคทีเรีย มีประสิทธิภาพสูงสุดในสภาวะที่ค่ากรด-ด่างมีค่าต่ำ ยังไม่พบรายงานการที่เชื้อ *H. pylori* ดื้อต่อยานี้

METRONIDAZOLE

หลังจากรับประทาน metronidazole เข้าไปยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและจะถูกหลั่งออกมาสู่น้ำย่อยกระเพาะอาหาร ประสิทธิภาพการทำงานของยานี้ไม่ขึ้นกับค่ากรดด่างมากนัก ปัญหาที่สำคัญในการใช้ยาตัวนี้กำจัด *H. pylori* คือการดื้อยา การดื้อยาส่วนใหญ่พบว่าเชื้อแบคทีเรียมักจะขาด nitro-reductase activity ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดขบวนการ reduction เพื่อเปลี่ยนยาให้เป็นรูปที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (active form) แม้จะมีการรายงานว่า *H. pylori* มีการดื้อต่อ metronidazole มากขึ้นแต่ยังไม่จำเป็นถึงขนาดที่จะตัดยานี้ออกจาก regimen การรักษาในปัจจุบัน[17]

CLARITHROMYCIN

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย มีขอบข่าย (spectrum) การออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ erythromycin แต่ข้อดีคือสามารถทนต่อกรดได้ดีกว่า ถูกดูดซึมได้ดีกว่า และที่สำคัญมีประสิทธิภาพสูงกว่าในการใช้รักษา *H. pylori* clarithromycin ถือเป็นยาที่ใช้แทน metronidazole ในกรณีที่เชื้อ *H. pylori* มีการดื้อต่อยา metronidazole ข้อเสียของยานี้ได้แก่การทำให้การ

รับรสผิดปกติซึ่งอาจจะมากจนถึงขนาดต้องหยุดยา อีกทั้งยานี้มีราคาค่อนข้างแพง

AZITHROMYCIN

มีขอบข่ายการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ clarithromycin แต่มีข้อดีคือมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวมาก เมื่อให้รับประทานเพียงครั้งเดียวระดับความเข้มข้นของยาในน้ำย่อยกระเพาะอาหารมีค่าสูงกว่า MIC ของเชื้อ *H. pylori* เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วันหลังจากรับประทานยา[18]

BISMUTH COMPOUNDS

สารประกอบนี้ออกฤทธิ์เป็น topical antimicrobial drug โดยจะทำให้ผนังเซลล์ของแบคทีเรียเสียความแข็งแรงลงไป (integrity of cell wall)[19] นอกจากนี้สารประกอบ bismuth มีความสามารถในการจับกับ necrotic tissue ที่ก้นแผลจึงเสมือนเป็น barrier ปกป้องแผลจากกรดในกระเพาะอาหาร[20] นอกจากนี้ยังป้องกันไม่ให้เชื้อ *H. pylori* สามารถเกาะติดกับเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และเชื่อว่าสามารถยับยั้งเอ็นไซม์ของเชื้อ *H. pylori* หลายๆชนิดได้ เช่น urease, phospholipase เป็นต้น[21] กลไกอื่นที่มีการกล่าวถึงได้แก่ ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์เปปซิน[22] จับกับ epidermal growth factor[23] ช่วยกระตุ้นให้มีการสร้างพลอสตาแกลนดินและกระตุ้นให้มีการหลั่งไบคาร์บอเนตในกระเพาะอาหาร[24,25] นอกจากนี้ยังจับกับเยื่อเมือกกระเพาะอาหารด้วย[26] พบว่ายานี้เมื่อใช้ร่วมกับ metronidazole สามารถช่วยลดอัตราการดื้อต่อยา metronidazole ลงได้[27] ผลข้างเคียงเมื่อใช้ในขนาดสูงมากอาจทำให้เกิด encephalopathy ได้ สารประกอบ bismuth มีสองชนิดได้แก่ bismuth subsalicylate และ tripotassium dicitrato bismuthate ซึ่งชนิดหลังเป็นชนิดที่ใช้กันอยู่ในประเทศไทย ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงความแตกต่างระหว่างยาทั้งสองชนิดกับผลของการรักษา

PROTON PUMP INHIBITORS

ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งกรดอย่างมีประสิทธิภาพ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่ H^+ / K^+ ATPase ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ omeprazole และ lansoprazole ยาที่สำคัญและมีการศึกษาอย่างมากคือ omeprazole ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่น่าสนใจหลายประการ คือไม่เพียงแต่ช่วยระงับการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารเท่านั้น omeprazole ยังทำให้ค่าความเป็นกรด-ด่างในทางเดินอาหารไม่ต่ำจนเกินไปซึ่งจะทำให้ยาต้านจุลชีพบางชนิดไม่สามารถทำงานได้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพต่อเชื้อ *H. pylori* โดยตรง[28] ทำให้เกิดการทำลายตัวเอง (auto-toxicity) ของเชื้อ *H. pylori*[29] อีกทั้งยังทำให้แบคทีเรียบางชนิดเติบโตได้ดีขึ้น[30] และช่วยให้ความเข้มข้นของ amoxicillin ในน้ำย่อยกระเพาะอาหารเข้มข้นขึ้นดังได้กล่าวมาข้างต้น ส่วน lansoprazole เป็นยาตัวใหม่ในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษาถึงการใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพเพื่อกำจัดเชื้อ *H. pylori* เช่นกัน [31]

การรักษา

ถึงแม้ว่าองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ยังไม่ได้ประกาศยอมรับการใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อใช้กำจัดการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยแผลเปปติก แต่ National Institute Of Health Consensus Conference ได้แนะนำให้การรักษาผู้ป่วยแผลเปปติกทุกรายที่พบว่ามีการติดเชื้อ *H. pylori* ด้วยยาต้านจุลชีพร่วมกับยายับยั้งการหลั่งกรด[32]

Regimens การกำจัดเชื้อ H. pylori

Walsh[21] ได้รวบรวม regimen การรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ไว้ตามตารางที่ 1 Soll[33] ได้รวบรวมการรักษาขึ้นมาภายหลัง ซึ่งทำขึ้นภายหลังจากมีการศึกษา ในด้านการลดระยะเวลาการรักษามากขึ้น (ตารางที่ 2 และ 3) ซึ่งพอจะแยกเป็นกลุ่มๆ ได้ดังนี้

TRIPLE THERAPY

การรักษาขนานนี้ถือเป็นมาตรฐานการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในปัจจุบัน สำหรับการรักษาโดยใช้ยาต้านจุลชีพสามชนิดใน regimen ที่ประกอบด้วย bismuth, metronidazole, tetracycline (BMT) นั้นพบว่าหากเพิ่มระยะเวลานานขึ้นเป็น 28 วันก็ไม่ได้ช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้น ส่วนการลดระยะเวลาเหลือเพียง 7 วันนั้นทำได้ แต่จะมีอัตราการกำจัดเชื้อน้อยลงไป 5% มีการศึกษาพบว่าหากให้ omeprazole ร่วมด้วยในขนาด 20 มก. วันละสองครั้งนาน 7 วัน ร่วมกับสูตรยาต้านจุลชีพ BMT นาน 7 วัน จะทำให้การกำจัดเชื้อเพิ่มขึ้นเป็น 98% และใน regimen ดังกล่าวนี้สามารถใช้ amoxicillin แทน tetracycline และใช้ clarithromycin แทน metronidazole แต่อาจจะทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลงไปบ้าง

การใช้ยาต้านจุลชีพสองตัวร่วมกับการให้ยาระงับการหลั่งกรด ใน regimen ที่ประกอบไปด้วย metronidazole, amoxicillin, ranitidine สามารถลดระยะเวลาการให้ ranitidine ลงเหลือ 30 วันได้โดยยังมีอัตราการกำจัดเชื้อ 89% อยู่ ในสูตรดังกล่าวนั้นสามารถให้ clarithromycin แทน metronidazole ได้โดยที่ให้ผลไม่แตกต่างกัน ส่วนการให้ยา omeprazole ร่วมกับ amoxicillin, clarithromycin ให้ผลการกำจัดเชื้อได้มากกว่า 90%

DUAL THERAPY

การใช้ยาต้านจุลชีพเพียงตัวเดียวร่วมกับ proton pump inhibitor ที่มีการศึกษากันมากที่สุดที่ผ่านมาคือ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin จะพบว่าให้ผลการกำจัดเชื้อได้ไม่ดี แต่หากให้ในขนาดสูงมากเช่น ให้ omeprazole 40 มก.วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับ amoxicillin 750 มก. วันละ 3 ครั้งจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นแต่ในเวชปฏิบัติคงไม่ได้นำมาใช้จริง ส่วนการให้ omeprazole วันละ 40 มก. ร่วมกับ clarithromycin 500 มก. วันละ 3 ครั้ง ให้ผลกำจัดเชื้อได้ 80% อย่างไรก็ตามมีการศึกษาภายหลังเปรียบเทียบการรักษาโดย BMT 1 สัปดาห์ และอีกกลุ่มได้รับ omeprazole 40 มก./วันร่วมกับ amoxicillin 2 กรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์ พบว่ามีอัตราการหายของแผลใกล้เคียงกัน (89.8% และ 83%, NS) แต่กลุ่มหลังมีผลข้างเคียงจากการรับประทานยาน้อยกว่า[34]

ตารางที่ 1 ขนาดและ regimen ในการรักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*[21]

สูตร	ขนาดยา	ระยะเวลา	อัตราการกำจัดเชื้อ %
Three antimicrobial drugs (Triple Therapy)			
Bismuth$^{\phi}$	120 mg qid		
Metronidazole	0.6-1.5 g/day	14-15 วัน	89
Tetracycline	500 mg qid		
Bismuth$^{\phi}$	120 mg qid		
Metronidazole	1-1.5 g/day	10-14 วัน	84
Amoxycillin	1.5-2.0 g/day		
Two antimicrobial drugs + antisecretory drug			
Metronidazole	500 mg tid	12 วัน	
Amoxicillin	750 mg tid	12 วัน	89
Ranitidine	300 mg hs	6 สัปดาห์	
Clarithromycin	500 mg tid	10 วัน	
Amoxicillin	750 mg tid	10 วัน	86
Ranitidine	300 mg hs	6 สัปดาห์	
Metronidazole	400 mg tid		
Amoxicillin	500 mg tid	14 วัน	90
Omeprazole	40 mg OD		
Metronidazole	500 mg bid		
Clarithromycin	250 mg bid	14 วัน	88
Omeprazole	20 mg bid		

$^{\phi}$ ถ้าเป็น Bismuth subsalicylate ให้จำนวน 2 เม็ด (เม็ดละ 262 มก.) วันละ 4 ครั้ง ; ถ้าเป็น Tripotassium dicitrato bismuthate ให้ 120 มก. วันละ 4 ครั้ง

ตารางที่ 2 ขนาดและ regimen ในการรักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*[33]

Bismuth Subsalicylate (B)	Tetracycline (T)	Metronidazole (M)	Clarithromycin (C)	Amoxicillin (A)	Omeprazole (O)
2 เม็ด วันละ 4 เวลา หลังอาหารและก่อนนอน	500 มก. วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน	250 มก. วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน	500 มก. วันละสองหรือสามครั้ง หลังอาหาร	500 มก. วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน	20 มก. วันละสองครั้งก่อนอาหาร

Regimens และระยะเวลาการรักษา	95% CIs*
BMT (1 สัปดาห์)	86-90
BMT (2 สัปดาห์)	88-90
BMT + omeprazole (1 สัปดาห์)	94-98
BMA (1 สัปดาห์)	75-81
BMA (2 สัปดาห์)	80-86

*ค่า 95% Confidence interval ของอัตราการกำจัดเชื้อ (eradication rate)

ตารางที่ 3 ขนาดและ regimen ในการรักษาแผลเปปติกที่มีการติดเชื้อ *H. pylori*[33]

Omeprazole (O)	Metronidazole (M)	Clarithromycin (C)	Amoxicillin (A)
20 มก. วันละสองครั้งก่อนอาหาร	500 มก. วันละ 2 ครั้งหลังอาหาร	500 มก. วันละสองครั้งหลังอาหาร	1 กรัม วันละสองครั้งหลังอาหาร

Regimens และระยะเวลาการรักษา	95% CIs*
MOC (1 สัปดาห์)	87-91
AOC (1 สัปดาห์)	86-91
MOA (1-2 สัปดาห์)	77-83

*ค่า 95% Confidence interval ของอัตราการกำจัดเชื้อ (eradication rate)

REGIMENS อื่นๆ

การใช้ยาต้านจุลชีพเพียงสองตัวในการกำจัดเชื้อนี้ (โดยไม่ใช้ยาระงับการหลั่งกรดร่วมด้วย) จะให้ผลการรักษาที่ต่ำ (50-60%) ไม่ว่าจะเป็นคู่ใดก็ตามในยาต่อไปนี้คือ metronidazole, amoxicillin และ bismuth compounds จากการศึกษาของ Bertoni และคณะ [35] ที่ให้ผู้ป่วยรับประทาน azithromycin (500 มก./วัน, 3 วัน) ร่วมกับ omeprazole (40 มก./วัน, 2 สัปดาห์) และ amoxicillin (2 กรัม/วัน, 2 สัปดาห์) พบว่ามีอัตราการกำจัดเชื้อสูงถึง 91.6% เปรียบเทียบกับอีกกลุ่มที่ได้รับ omeprazole 40 มก./วัน ร่วมกับ amoxicillin 3 กรัม/วัน นาน 2 สัปดาห์มีอัตราการกำจัดเชื้อเพียง 59.1% ($P<0.001$) แม้ว่าทั้งสองกลุ่มจะมีอัตราการหายของแผลในสัปดาห์ที่แปดไม่แตกต่างกันก็ตาม

ปัญหาที่พบและข้อพิจารณาในการรักษาการติดเชื้อ *H.pylori*

การกำจัดเชื้อได้สมบูรณ์จะทำให้อัตราการเป็นซ้ำต่ำ การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพเพียงตัวเดียวให้ผลการรักษาไม่สมบูรณ์ การรักษาด้วยการให้ยาต้านจุลชีพถึงสามชนิด (triple therapy) มีส่วนช่วยให้การรักษาดีขึ้น ปัญหาที่พบบ่อยครั้งเป็นการดื้อต่อยาโดยเฉพาะอย่างยิ่ง metronidazole ซึ่งทำให้ผลการรักษาลดลง ดังนั้น ในกรณีที่พบเชื้อมีการดื้อต่อยา metronidazole ให้เลี่ยงมาใช้ regimen ที่ไม่มียาดังกล่าวอยู่ เช่น BCT+O, BCT, หรือ AOC เป็นต้น และในทางกลับกันถ้าพบว่ามีการดื้อต่อยา clarithromycin ก็ให้เลือกใช้ BMT+O หรือ BMA+O เป็นต้น

ผลข้างเคียงที่พบในการรักษาอาจพบ pseudomembranous colitis ได้ แม้จะพบน้อยมากก็ตาม (0.1-0.5%) ส่วนผลข้างเคียงที่พบมากได้แก่ อาการท้องเสีย การรับรสเปลี่ยนไป และหากรับประทานสารประกอบบิสมัท อาจทำให้อุจจาระเป็นสีดำ

ความล้มเหลวในการรักษามีสาเหตุหลายประการได้แก่ ผู้ป่วยมักไม่ร่วมมือในการรับประทานยาอย่างดีเนื่องมาจากมียาหลายชนิดและยังมีผลข้างเคียงด้วย จึงน่าที่จะเลือกใช้ยาต้านจุลชีพร่วมกันสองชนิดร่วมกับยาลดการหลั่งกรด เช่น AOC ซึ่งให้ผลในการกำจัดเชื้อใกล้เคียงกับการให้ยาต้านจุลชีพถึงสามชนิด นอกจากมีส่วนช่วยลดผลข้างเคียงจากยาแล้วยังทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือกับการรักษาดีกว่า นอกจากนี้ผลการรักษาที่น้อยกว่าปกติอาจเป็นผลมาจากตัวผู้ป่วยเองที่ยังคงดำเนินชีวิตแบบเดิม เช่น สูบบุหรี่ ดื่มสุราหรือกาแฟ รับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs เป็นประจำ และ มีการอักเสบของกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง

ในกรณีที่ผู้ป่วยปวดท้องค่อนข้างรุนแรง ผู้ป่วยที่เป็นแผลเปปติกอย่างเรื้อรัง หรือผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนร่วมด้วย (เช่น มีเลือดออกในทางเดินอาหาร) ควรให้รับประทาน antisecretory drugs เช่น ranitidine หรือยาในกลุ่ม Proton pump inhibitors ร่วมด้วยเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *New Eng J Med.* 1990;322:909-916.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1:1311-1315.
3. Zanten S, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and non-ulcer dyspepsia: a systemic overview. *Can Med Ass J.* 1994;150(2):177-184.
4. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Eng J Med .* 1991; 324:1043-1048.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. A prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campyrobacter pylori. Lancet* .1988; 2:1437-1442.
6. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *New Eng J Med.* 1993; 328:308-312.
7. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatmetn of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992; 116:705-708.
8. Morgan A, Ulcer recurrence and maintenance therapy for chronic peptic ulcer (by Morgan A). ln: Bouchier, A. Hodgson, K eds. *Gastroenterology Clinical Science and Practice,* 2nd ed. WB Saunders 1993: 265-267.
9. Milo G. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal disease. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:647-654.
10. Dobrilla G, Vallaperta P, Amplatz S. Influence of ulcer healing agents on ulcer relapse after discontinuation of acute treatment: a pooled estimate of controlled clinical trials. Gut. 1988; 29: 181-187.
11. Graham DY, Lew GM, Enans DG, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 1991;115:266-269.
12. Hosking SW, Link TK, Yung MY, Cheng A, Chung SCS, Leung JWC, Li AKC. Randomized controlled trial of short-term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Br Med J.* 1992;305:502-504.
13. Hosking SW, Ling TKW, Chung SCS, Yung MY, Cheng AFB, Sung JJY, Li AKC. Duodeanl ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without antacid treatment: randomised controlled trial. *Lancet.* 1994;343:508-510.
14. Lambert JR. Pharmacology of the gastric mucosa: a rational approach to *Helicobacter polytherapy.* (editorial) *Gastroenterology.*1996;111(2):521-523.
15. Quigley EMM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa *in vivo.* Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1987;92: 1876-1884.
16. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idstrom JP, Cederberg C, Speller RC. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996; 111:358-367.
17. Walt RP. Metronidazole-resistant strain from ineffective treatment. *Lancet.*1996;348:489-490.
18. Fould G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J*

Antimicrob Chemother. 1990; 25 (suppl.A): 73-82
19. Van Caekenberghe DL, Breyssens J. *In vitro* synergistic activity between bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against *Campylobacter pyloridis (C. pyloridis)* . Antimicrob Agents *Chemother.* 1987; 31:1429-1430.
20. Koo J, Ho J, Lam SK, Wong J, Ong GB. Selective coating of gastric ulcer by tripotassium dicitrato bismuthate in the rat. *Gastroenterology.* 1982; 82: 864-870.
21. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *New Eng J Med.* 1995; 333:984-991.
22. Tay HP, Chaparala RC, Harmon JW, Huesken J, Saini N, Hakki FZ, et al. Bismuth subsalicylate reduces peptic injury of the oesophagus in rabbits. Gut 1990;31:11-16.
23. Slonmiany BL, Nishikawa H, Bilski J, Slomiany A. Colloidal bismuth subcitrate inhibits peptic degradation of gastric mucus and epidermal growth factor in vitro . *Am J Gastroenterol.* 1990; 85: 390-393.
24. Konturek SJ, Bilski J, Kwiecien N, Obtulowicz W, Kopp B, Oleksy J,. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism. *Gut* 1987;28:1557-63.
25. Mertz-Nielsen A, Steenberg P, Neumark T, Bukhave K, Rask-Madsen J. Colloidal bismuth subcitrate caused sustained release of gastric mucosal prostagladin E2. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991;5:127-133.
26. Lambert JR. Pharmacology of bismuth-containing compounds. *Rev Infect Dis.* 1991: 13 (suppl 8): S691-5.
27. Goodwin CS, Marshall BJ, Blincow ED, Wilson DH, Blackbourn S, Phillips M. Prevention of nitroimidazole resistance in *Campylobacter pylori* by coadministration of colloidal bismuth subcitrate: clinical and *in vitro* studies. *J Clin Pathol.* 1988;407:207-210.
28. Loo VG, Sherman P, Matlow AG. *Helicobacter pylori* infection in a pediatric population: *in vitro* susceptibilities to omeprazole and eight antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1133-1135.
29. Greig MA, Neithercut WD, Hossack M, MacDonald AMI, Nujumi AM, McColl KEL. Suicidal destruction of *H. pylori* mediated by its urease activity (abstr). *Gut* .1990;31:A600.
30. Rauws EAJ, Langenberg W. Bosma A, Dankert J, Tytgat GNJ. Lack of eradication of *Helicobacter pylori* after omeprazole. *Lancet.* 1991; 337:1093.
31. Treiber G. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastro.* 1996;91:246-254.
32. NIH Consensus Development Panel. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-69.
33. Soll AH. Medical treatment of peptic ulcer disease, practice guidelines. *JAMA.* 1996;275:622-629.
34. Sung JY. Chung S, Ling TKW, Suen R, Leung VKS, Lau JYW, Cheng AFB, Li AKC. Dual therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcers. *Dig Dis and Sci* 1996;41(3) : 453-357.
35. Bertoni, et al. Triple therapy in eradication of H. pylori : azithromycin plus amoxicillin and omeprazole compared with omeprazole plus amoxicillin. *Am J Gastro* .1996; 91: 258-262.

New Drug Monitor

New Drug Monitor provides an insight into the latest developments in drug discovery through brief synopses of recent presentations and publications.

Angiotensin II receptor antagonists

Pharmacological approaches to modulate the renin angiotensin system for hypertensive therapy have included attempts to inhibit *I*) release of renin by the kidneys in response to a fall in blood pressure; *II*) conversion of angiotensinogen I by renin; *III*) conversion of angiotensin I to angiotensin II by angiotensin-converting enzyme (ACE). Some renin inhibitors have reached clinical trials, but further development has been limited by poor bioavailability. Although ACE inhibitors, such as captopril and enalapril, are used effectively in the treatment of hypertension and congestive heart failure, recent efforts have been focused on the development of effective angiotensin II receptor antagonists. Such agents would be more specifie as inhibitors of the renin-angiotensin system than are ACE inhibitors, and would inhibit the action of angiotensin II produced via ACE-independent pathways.

The potential benefit of angiotensin II antagonists has been demonstrated using the peptide saralasin, which is specific angiotensin II inhibitor. However, the poor hioavailability of this agent has driven a search for orally active nonpeptide compounds. In consequence, losartan was recently marketed for the treatment of hypertension. However, this compound is selective only for one of the two major subtypes of angiotensin II receptor (AT_1) . Although AT_1 receptors are known to mediate most of the physiological effects of angiotensin II, the effects of the raised levels of circulating angiotensin II observed on administration of AT_1 - specific inhibitors on the other receptor are unknown. Recent research has therefore focused on the identification of orally active angiotensin II antagonists that exhibit potent and equal affinity for both receptor subtypes. Some of these new drugs are:

1. The agents based on the modification of the trisubstituted 1,2,4-triazolinone biphenyl-sulphonamides. These compounds showed subnanomolar potency at both the AT_1 (rabbit aorta) and AT_2 (rat midbrain) receptors and was orally active at a dose of 3 mg/kg . (Chang and coworkers. *J.Med Chem* 1995;**38:**3741-3758)

2. A series of 5-[[1-(4'-carboxybenzyl)-imidazolyl] methylidene] hydantoins. These compounds reduced the mean arterial blood pressure of renal hypertensive rats by 40% at 30 mg/kg and by 25% at 10 mg/kg. (Edmunds and coworkers. *J Med Chem* 1995; **38**:3759-3771)

3. A novel series of benzimidazole-7-carboxylic acid bearing a 5-oxo-1,2,4-oxadiazole ring as an acidic bio-isosteric replacement for the tetrazole group. The structure-activity relationships of the benzimidazole derivatives bearing the 5-oxo-1,2,4-oxadiazole group were found to be similar to those of the tetrazole derivative. However, These compounds were found to have improved oral bioavailability in comparison to the original tetrazole compounds. (Kohara and coworkers. *Bioorg Med Chem Lett* 1995; **5**: 1903-1908)

4. The replacement of the imidazole group of losartan with 1,2,3,4-tetrahydro-2,4- pyrimidinedione (uracil). (Dorsch et al, *Bioorg Med Chem Lett* 1995;**5**: 2071-2076)

5. Modification of the N-^{3}nitrogen with a *N,N*-dimethyl-acetamide residue afforded a compound with enhanced affinity at the AT_1 receptor. The studies showed these compounds were particularly potent orally active angiotensin II antagonists in animal models. (Dina and coworkers. Abstract presentation (Medi 063) at the ACS Fall Meeting 1995, Chicago, USA)

Pravit Akarasereenont

Department of Pharmacology,
Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Mahidol University, Bangkok 11000,

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

/ /

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า_____

ที่อยู่_____

_____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่____ฉบับที่_____เป็นต้นไป รวม_____ปี_____ฉบับ

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาณัติ ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"

สั่งจ่าย ณ ป.ณ. ปทุมวัน หรือ_____

เป็นจำนวนเงิน_____บาท มาเป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____

( )

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

1.	สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาฯ	ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
2.	สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา	อัตราบอกรับปีละ 100 บาท
3.	นิสิต/นักศึกษา	อัตราบอกรับปีละ 50 บาท
4.	ต่างประเทศ (รวมค่าส่ง)	อัตราบอกรับปีละ US $ 20.00
		หรือ US $ 35.00 / 2 ปี

"ENRICHING THE QUALITY OF LIFE"

CRAVIT	TABLET
TARIVID	TABLET, INJECTION, OTIC SOL"
TRANSAMIN	CAPSULE, INJECTION
MEBRON	TABLET
NEUR	CAPSULE
GAMMALON	TABLET

Daiichi Pharmaceutical (Thailand) Co., Ltd.

138 อาคารบุญมิตร ชั้น 5

ถ. สีลม บางรัก กทม

โทร 2367485

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการทางเภสัชวิทยาและสาขาวิชาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสมาชิกในสถาบันต่าง ๆ และผู้สนใจ

เรื่องที่ตีพิมพ์

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

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่น ๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ

3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นจะต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องเฉพาะรายงานการวิจัย รายงานผู้ป่วยและบทความปริทัศน์ที่ตีพิมพ์แล้วจำนวน 25 ฉบับ ให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ระบุไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และสถาบันที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ดีดบรรทัดเว้นบรรทัด (2-space) บนกระดาษขาวอย่างสั้น และพิมพ์หน้าเดียวภายในกรอบขนาด 15 x 20 ซม. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิคทั้งหมด
3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน บทคัดย่อ (ABSTRACT) กุญแจคำ (KEY WORDS) บทนำ (INTRODUCTION) วิธีการ (METHODS) ผลการศึกษา (RESULTS) วิจารณ์ (DISCUSSION) สรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENTS) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ (SUMMARY) บทนำ (INTRODUCTION) และเนื้อเรื่อง (ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) สรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENTS) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขภายในวงเล็บ เรียงตามลำดับการอ้างถึงในเนื้อเรื่อง โดยใช้แนวทางของ International Committee of Medical Journal Editors (ดูใน *Br Med J* .1982 ; 284 : 1766-70.) ดังนี้

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

    ชื่อสกุลผู้แต่ง อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทยใช้เรียงชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (ชื่อย่อของวารสารภาษาอังกฤษใช้ตาม Index Medicus) ปี เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย ดังตัวอย่าง

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

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

ในกรณีที่ไม่มีชื่อผู้แต่ง ให้อ้างอิงดังนี้

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

6.2 การอ้างอิงหนังสือ

6.2.1 การอ้างอิงหนังสือที่มีหรือไม่มีบรรณาธิการ

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

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

6.2.2 การอ้างอิงบทในหนังสือ

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

6.2.3 การอ้างอิง monograph

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In : Harris CC ed. *Cultured human cells and tissues in biomedical research*. New York : Academic Press, 1980 : 54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspective in cell biology : vol 1.)

6.3 การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ (Thesis or Dissertation)

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

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

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

การส่งต้นฉบับ

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

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

นาย

ข้าพเจ้า นาง.....ชื่อสกุล.....

นางสาว

อาชีพ.....ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

☐ เป็นรายปี ปีละ 100 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี

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

ลงชื่อผู้สมัคร.....

(เขียนตัวบรรจงหรือพิมพ์).....

ทะเบียนประวัติ

นาย

1. ชื่อ นาง.. .....ชื่อสกุล.....

นางสาว

ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่).....

2. เกิดเมื่อวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน

.....

.....

4. สถานที่ทำงาน.....

.....

.....โทรศัพท์.....

5. ที่อยู่ปัจจุบัน.....

.....

.....โทรศัพท์.....

6. ที่อยู่ถาวร.....

.....

.....โทรศัพท์.....

7. ประวัติการศึกษาขั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

ปี พ.ศ.	ชื่อสถานศึกษา	วุฒิที่ได้รับ
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

8. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

.....

.....

.....

องค์การเภสัชกรรม

องค์การเภสัชกรรม

โรงงานยาแห่งแรก ที่ได้รับการรับรอง มาตรฐานระบบคุณภาพ

ISO 9002

โดย

Designed specifically to fight serious Gram + infections

NEW ONCE-A-DAY TARGOCID® IM IV

active ingredient : Teicoplanin

Positive benefits for the hospital and patient

- Once daily *IV* and/or *IM* administration
- Better tolerated than vancomycin [1,2]
- Comparatively lower nephrotoxic potential than vancomycin [3]
- Proven efficacy

Targocid® injection: Teicoplanin : For intravenous or intramuscular injection or intravenous infusion. **TARGOCID 200MG :** Each vial provides 200mg teicoplanin presented as a lyophilisate for reconstitution. Each pack contains an ampoule of diluent (Water for Injections Ph. Eur). The vials do not contain any preservative. **USES : Properties :** Teicoplanin is a bactericidal, glycopeptide antibiotic, produced by fermentation of *Actinoplanes teicomyceticus*. It is active against both aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria. **Species usually sensitive:** *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci (sensitive or resistant to methicillin), streptococci, enterococci, *Listeria monocytogenes*, micrococci, group *JK corynebacteria* and Gram-positive anaerobes including *Clostridium difficile*, and peptococci. **Susceptibility testing:** Sensidiscs are charged with 30 micrograms of teicoplanin. Strains showing an inhibition zone diameter of 14 mm or more are susceptible, and those of 10 mm or less are resistant. **INDICATIONS :** Targocid is indicated in potentially serious Gram-positive infections including those which cannot be treated with other antimicrobial drugs, eg penicillins and cephalosporins. Targocid is useful in the therapy of serious staphylococcal infections in patients who cannot receive or who have failed to respond to the penicillins and cephalosporins, or who have infections with staphylococci resistant to other antibiotics. The effectiveness of teicoplanin has been documented in the following infections: Skin and soft tissue infections, urinary tract infections, lower respiratory tract infections, joint and bone infections, septicaemia, endocarditis and peritonitis related to continuous ambulatory peritoneal dialysis. **DOSAGE AND ADMINISTRATION : Administration:** The reconstituted Targocid injection may be administered directly either intravenously or intramuscularly. **THERAPEUTIC DOSAGE : Adult and elderly patients with normal renal function:- *Moderate infections:*** skin and soft tissue infection, urinary tract infection, lower respiratory tract infection. *Loading dose:* one single i.v. injection of 400mg on the first day. *Maintenance dose:* a single i.v. or i.m. injection of 200mg daily. **- *Severe infections:*** joint and bone infection, septicaemia, endocarditis. *Loading dose:* 400mg i.v. injection, every 12 hours for the first 3 doses. *Maintenance dose:* a single i.v. or i.m. injection of 400mg daily. In some clinical situations, such as infected, severely burned patients or *Staphylococcus aureus* endocarditis, unit maintenance doses of up to 12mg/kg may be required. **NB:** Standard doses of 200 and 400mg equate respectively to mean doses of 3 and 6mg/kg. In patients weighing more than 85kg it is recommended to adapt the dosage to the weight following the same therapeutic schedule; moderate infection 3mg/kg, severe infection 6mg/kg. **CONTRA-INDICATIONS, WARNINGS ETC. : Contra-indications :** Hypersensitivity to teicoplanin . **Warnings :** Targocid should be administered with caution in patients known to be hypersensitive to vancomycin since cross hypersensitivity may occur. However, a history of the 'Red Man Syndrome' that can occur with vancomycin is not a contra-indication to Targocid. Serial renal and auditory function tests should be undertaken in the following circumstances: - prolonged treatment in patients with renal insufficiency. - concurrent and sequential use of other drugs which may have neurotoxic and/or nephrotoxic properties. **Interactions :** In clinical trials teicoplanin has been administered to many patients already receiving various medications including other antibiotics, antihypertensives, anaesthetic agents, cardiac drugs, and antidiabetic agents without evidence of adverse interaction. In particular, in patients treated with concomitant aminoglycosides there was no evidence of synergistic oto- or nephro-toxicity. Animal studies have shown lack of interaction with diazepam, thiopentone, morphine, neuromuscular blocking agents or halothane. **Side-effects:** Targocid is generally well tolerated. Side-effects rarely require cessation of therapy and are generally mild and transient; serious side-effects are rare. The following adverse events have been reported: *Local reactions:* erythema, local pain, thrombophlebitis. *Allergic:* rash, pruritus, fever, bronchospasm, anaphylactic reactions. *Gastro-intestinal:* nausea, vomiting , diarrhoea. *Blood:* eosinophilia, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, thrombocytosis. *Liver function:* increases in serum transaminases and/or serum alkaline phosphatase. *Renal function:* transient elevations of serum creatinine. *Central nervous system:* dizziness and headache. *Other reported events with an unknown causal relationship :* Mild hearing loss, tinnitus and vestibular disorder. **PHARMACEUTICAL PRECAUTIONS :** In keeping with good clinical and pharmaceutical practice reconstituted vials of Targocid should be used immediately and any unused portion discarded. On the few occasions when changing circumstances make this impracticable reconstituted solutions should be kept at 4 °C and discarded within 24 hours. Vials of dry Targocid should be stored below 25 °C and protected from heat. **PACKAGING QUANTITIES :** Targocid 200mg : Combined pack of one vial providing 200mg teicoplanin and one ampoule containing Water for Injections. **SHELF-LIFE :** 3 years

References :

1. Rolston KVI, et al. A randomised double blindtrial of vancomycin versus teicoplanin for the treatment of gram-positive bacteraemia in patients with cancer. J Infect Dis 1994; 169: 350-355.
2. Menichetti F, et al. Effects of Teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with haematologic malignancies. Antimicrob Agent Chemother 1994; 38(9): 2041-2046
3. Kureishi A, et al. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin : Effect on cyclosporin associated nephrotoxicity. Antimycrob Agent Chemother 1991; 35(11): 2246-2252.

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

Hoechst Marion Roussel
The Health Care Division of Hoechst

Hoechst