

อาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรค

ศูนย์แพ้ยา โรงพยาบาลศิริราช

ตึกผู้ป่วยนอก ชั้น 5 โทร 9555

ยารักษาวัณโรคสามารถแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ยาอันดับแรก (First line) และยาอันดับรอง (Second line) ยาอันดับแรก คือ ยาที่มีประสิทธิภาพสูงและอาการข้างเคียงพอยอมรับได้ ได้แก่ Isoniazid (ไอโซไนอะซิด) Rifampicin (ไรแฟมพิซิน) Pyrazinamide (ไพราซินามิด) Ethambutol (อีแทมบูทอล) และ Streptomycin (สเตรปโตมัยซิน)

อาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรค

Isoniazid (ไอโซไนอะซิด)

1. ตับอักเสบ โดยผู้ป่วยบางรายอาจมีการทำงานของตับผิดปกติ ซึ่งจะตรวจพบว่ามียาระดับเอนไซม์ทรานซอะมิเนสสูงขึ้นโดยที่ไม่มีอาการแสดง พบได้ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา ไอโซไนอะซิด นอกจากนี้พบว่าความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบเพิ่มขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาไรแฟมพิซินร่วมด้วย หรือมีประวัติเป็นโรคตับอยู่เดิม หรือผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมกรรมการบริโภคเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก ซึ่งอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบ ได้แก่ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ตัวเหลือง และตาเหลือง เป็นต้น
 2. อาการชาปลายประสาท ซึ่งแปรผันตามขนาดยาที่ได้รับ และโอกาสเกิดอาการชาปลายประสาทเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะต่างๆ ได้แก่ ขาดสารอาหาร เบาหวาน ติดเชื้อเอชไอวี ไตวาย บริโภคเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในปริมาณมากเป็นประจำ ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดอาการชาปลายประสาทจากยาไอโซไนอะซิดได้ด้วยการให้วิตามินบี 6 (Pyridoxine) ขนาด 15-50 มิลลิกรัมต่อวัน
 3. อาการข้างเคียงต่อระบบผิวหนัง เช่น ผื่น (ร้อยละ 2) ลิว ผื่นหนังลอก
 4. อาการข้างเคียงต่อระบบเลือด เช่น โลหิตจาง เม็ดเลือดขาวต่ำ
 5. อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย
- หมายเหตุ ผู้ที่ขาดอาหาร ผู้สูงอายุ สตรีมีครรภ์ ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ดื่มสุราจัด ควรให้วิตามินบี 6 (Pyridoxine) ขนาด 15-50 มิลลิกรัม/วัน ร่วมด้วย

Rifampicin (ไรแฟมพิซิน)

1. อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร พบร้อยละ 1-2 ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดยอดอก ปวดท้อง ท้องเสีย Pseudo membranous colitis และตับอ่อนอักเสบ
2. ผื่นแดง ผื่นคัน ลมพิษ พบร้อยละ 1-5

3. อาการคล้ายหวัด (ไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อย) พบมากเมื่อใช้ยาขนาดเกินกว่า 600 มิลลิกรัมต่อวัน
4. น้ำคั่งหลังต่างๆ เช่น น้ำตา น้ำลาย เสมหะ เหงื่อ ปัสสาวะและอุจจาระมีสีแดงส้ม และอาจทำให้เลนส์สัมผัสชนิดนุ่มติดสีถาวรได้
5. ตับอักเสบ ควรหยุดยาทันทีเมื่อพบว่ามีความผิดปกติ
6. ปวดศีรษะ วิงเวียน ง่วงซึม

Ethambutol (อีแทมบูทอล)

1. ประสาทตาอักเสบ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ โดยยาอีแทมบูทอลมีผลทำให้สายตาสั้น และไม่สามารถแยกสีแดงกับสีเขียวได้ โอกาสพบความเป็นพิษต่อตาได้ร้อยละ 1.6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาอีแทมบูทอลควรได้รับการตรวจสายตาเมื่อเริ่มใช้ยา และในขณะที่ได้รับยาทุก 2-4 สัปดาห์
2. อาการข้างเคียงอื่นๆ ซึ่งพบไม่มาก ได้แก่ ผื่น คัน มีไข้ ปวดข้อ ไม่สบายท้อง ปวดศีรษะ วิงเวียน สับสน ประสาทหลอน และโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอีแทมบูทอล พบได้มากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ดื่มสุราจัด ผู้ป่วยเบาหวาน และผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตไม่ดี

Pyrazinamide (ไพราซินามิด)

1. เป็นพิษต่อตับ โดยเฉพาะเมื่อให้ยาขนาดสูงเป็นเวลานาน
2. ยายังยับยั้งการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ อาจทำให้มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงโดยไม่มีอาการแสดง
3. อาการข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ เบื่ออาหาร ปวดข้อ อ่อนเพลีย เกร็ดเลือดต่ำ

ยากลุ่ม Aminoglycosides เช่น Amikacin, Streptomycin และ Kanamycin ยากลุ่มนี้จะอยู่ในรูปยาฉีด อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ

1. พิษต่อหู ยาอาจทำให้สูญเสียการได้ยินและหูหนวกได้ โดยยาที่พบรายงานบ่อยที่สุด (ร้อยละ 24) คือ Amikacin และโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อหูเพิ่มขึ้นถ้าผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย หรือเมื่อผู้ป่วยได้รับยา Aminoglycosides ในขนาดสูงและเป็นเวลานาน
2. พิษต่อไต มีรายงานยา Amikacin ทำให้การทำงานของไตบกพร่องร้อยละ 8.7 ซึ่งโอกาสพบได้สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มี serum creatinine เมื่อแรกเริ่มสูง ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงหรือได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย และพบการทำงานของไตบกพร่องร้อยละ 3.4 ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเสี่ยงข้างต้น

ยากลุ่ม Fluoroquinolones ได้แก่ Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยากลุ่ม Fluoroquinolones คือ อุจจาระเหลว คลื่นไส้ อาเจียน ปวดจุกแน่นท้อง เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ พบได้ประมาณร้อยละ 1-5 มีรายงานการปวดกระดูกและปวดข้อในเด็ก ในทางปฏิบัติแล้วยังมีอาการข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อย แต่มี

ความสำคัญทางคลินิกเป็นอย่างมาก เช่น ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งพบได้ตั้งแต่ภาวะความดันโลหิตต่ำ ใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ชัก อันจะนำมาซึ่งทุพพลภาพและการเสียชีวิตได้ และมีรายงานของยาในกลุ่ม Fluoroquinolones ต่อการรบกวนสมดุลของระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งอาจพบได้ทั้งภาวะ hypoglycemia และ hyperglycemia

หมายเหตุ ถ้ารับประทานยาในกลุ่ม Fluoroquinolones พร้อมกับยาลดกรดซึ่งมีแมกนีเซียมและอะลูมิเนียม จะทำให้ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมได้น้อยลงถึงร้อยละ 60-95 นอกจากนี้ยาหรืออาหารที่มีอิออนบวกอื่นๆ เช่น สังกะสี เหล็ก และแคลเซียม จะจับกับ Fluoroquinolones จึงทำให้การดูดซึมของยากลุ่มนี้ลดลง ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีประจุเหล่านี้วันห่างจากการรับประทานยา Fluoroquinolones 2-4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรค

1. Isoniazid (ไอโซไนอะซิด)



ตับอักเสบ



อาการชาปลายประสาท

แก้ไขอาการชาปลายประสาทได้ด้วยการให้วิตามินบี 6 (Pyridoxine) ขนาด 15-50 มิลลิกรัมต่อวัน

2. Rifampicin (ไรแฟมพิซิน)



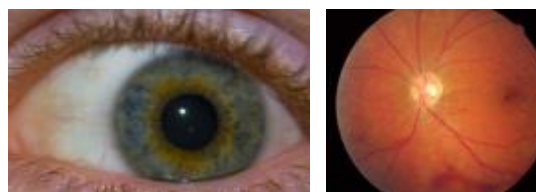
น้ำตา น้ำลาย เสมหะ เหงื่อ ปัสสาวะและอุจจาระเป็นสีส้ม

3. Pyrazinamide (ไพราซิनाไมด์)



คลื่นไส้ อาเจียน

4. Ethambutol (อีแทมบูทอล)



ประสาทตาอักเสบ

รายการยารักษาวัณโรค ที่มีในโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2548

ลำดับ	ชื่อยา	ชื่อการค้า	บัญชี	30 บาท	ปกส	ราคา (บาท)
1	Ethambutol hydrochloride	Ethambutol tab 400 mg	ก	√	√	1.90
		Ethambutol Desen syrup	ED	√	√	100.00
2	Isoniazid	Isoniazid tab 100 mg	ก	√	√	0.30
		Isoniazid Desen syrup	ED	√	√	103.00
3	Pyrazinamide	Pyrazinamide tab 500 mg	ก	√	√	3.60
		Pyrazinamide Desen syrup	ED	√	√	100.00
4	Rifampicin	Rifampicin cap 300 mg (Ripin)	ก	√	√	2.10
		Rifampicin tab 450 mg (Ripin)	ก	√	√	3.30
		Rifampicin tab 600 mg (Ripin)	ก	√	√	4.70
		Rimactane syr 100 mg/5mL 100 mL	ก	√	√	431.00
		Rifampicin Desen syrup	ED	√	√	100.00
5	Streptomycin sulfate	Streptomycin inj 1 g	ก	√	√	9.00
6	Amikacin sulfate (1)	Amikacin inj 250 mg (Akacin)	ค	√	√	19.00
		Amikacin inj 500 mg (Siamik)	ค	√	√	35.00
		Amikin inj 250 mg	ค	x	x	123.00
		Amikin inj 500 mg	ค	x	x	170.00
7	Cycloserine	Proserine cap 250 mg	ค	√	√	69.00
8	Ethionamide	Ethionamide tab 250 mg	ค	√	√	30.00
9	Isoniazid + Rifampicin (2)	Rifinah cap (150+300)	ค	√	√	10.40
		Rimactazid tab (150+300)	ค	√	√	10.70
10	Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide	Rifater tab (80+120+250)	NED	x	x	8.40
11	Isoniazid + Rifampicin+Pyrazinamide	Rimcure 3FDC tab (75+150+400)	NED	x	x	9.50
12	Isoniazid + Rifampicin+Pyrazinamide+ Ethambutol hydrochloride	Rimstar 4FDC tab (75+150+400+275)	ค	√	√	10.00
13	Isoniazid + Rifampicin+Pyrazinamide+ Ethambutol	Myrin P tab (60+120+300+225)	ค	√	√	930
14	Ofloxacin (3)	Ofloxacin tab 100 mg (Hyflox)	ค	√	√	1.10
		Ofloxacin tab 200 mg (Ofloxin)	ค	√	√	1.80
		Tarivid tab 100 mg	ค	x	x	19.10
15	Para-aminosalicylic acid (PAS)	ไม่มีจำหน่ายในหัตถยาโรงพยาบาลศิริราช	ค			

ลำดับ	ชื่อยา	ชื่อการค้า	บัญชี	30 บาท	ปกส	ราคา (บาท)
16	Ciprofloxacin hydrochloride (4)	Ciprofloxacin tab 250 mg (Cifran)	ง	√	√	1.60
		Ciprofloxacin tab 500 mg (Ciproxyl)	ง	√	√	2.30
		Ciprobay tab 250 mg	ง	x	x	42.30
		Ciprobay tab 500 mg	ง	x	x	67.70
17	Ciprofloxacin lactate (5)	Ciprofloxacin inj 200 mg/100 mL (Cifloxin)	ง	√	√	154.00
		Ciprofloxacin inj 400 mg/200 mL (Cifloxin)	ง	√	√	175.00
		Ciprobay inj 100 mg/50 mL	ง	x	x	541.00
		Ciprobay inj 200 mg/100 mL	ง	x	x	884.00
		Ciprobay inj 400 mg/200 mL	ง	x	x	1301.00
18	Levofloxacin (6)	Cravit IV inj 500 mg/100 mL	ง	√	√	779.00
		Cravit tab 100 mg	NED	x	x	28.70
		Cravit tab 500 mg	NED	x	x	98.80
19	Gatifloxacin	Tequin Tab. 400 mg.	NED	x	x	105.60
		Tequin Inj. 400 mg.	NED	x	x	833.00
20	Moxifloxacin	Avelox Tab. 400 mg.	NED	x	x	123.30
		Avelox 400 mg/250 ml. Inj. .	NED	x	x	1110.00
21	Clofazimine	Clofazimine Tab. 50 mg.(Lamcoin) 4F	NED	x	x	ยาฟรี โครงการ
22	Clarithromycin	Clarithromycin Tab. 250 Mg (Clacina)	ง	√	√	13.40
		Clarithromycin Tab. 500 Mg (Clarith)	ง	√	√	20.50
		Klacid Tab. 250 Mg	ง	x	x	40.00
		Klacid MR Tab. 500 Mg	ง	x	x	69.80
		Klacid Tab. 500 Mg	ง	√	√	61.50
		Klacid suspension 125 mg/5 mL 60 mL	ง	√	√	308.00
		klacid inj 500 mg	NED	x	x	408.00
23	Amoxicillin trihydrate + Potassium clavulanic acid (Co-amoxiclav)	Cavumox tab 375 mg (250+125)	ค	√	√	11.30
		Cavumox tab 625 mg (500+125)	ค	√	√	16.40
		Amoxiclav tab 1 g (875+125)	ค	√	√	28.60
		Cavumox syr 156 mg/5mL 60 mL (125+31.25)	ค	√	√	77.00
		Cavumox syr 228 mg/5mL 70 mL (125+31.25)	NED	x	x	208.00

ลำดับ	ชื่อยา	ชื่อการค้า	บัญชี	30 บาท	ปกส	ราคา (บาท)
23	Amoxicillin trihydrate + Potassium clavulanic acid (Co-amoxiclav) (ต่อ)	Amoksiklav Forte 312.5 mg/5 mL (250+62.5)	ค	√	√	143.00
		Augmentin tab 375 mg (250+125)	ค	x	x	26.70
		Augmentin tab 625 mg (500+125)	ค	x	x	34.40
		Augmentin tab 1 g (875+125)	ค	x	x	50.30
		Augmentin syr 156 mg/5 mL 60mL (125 + 31.25)	ค	x	x	201.00
		Augmentin syr 228 mg/5 mL 70mL	NED	x	x	340.00
		Augmentin syr 457 mg/5 mL 35mL	NED	x	x	360.00
		Augmentin syr 457 mg/5 mL 70mL	NED	x	x	575.00
24	Amoxicillin sodium + Potassium clavulanate (Co-amoxiclav)	Amoksiklav inj 1.2 g (1000 + 200)	ง	√	√	195.00
		Augmentin inj (1000 + 200)	ง	x	x	260.00
25	Rifabutin	ไม่มีจำหน่ายในหออทยาโรงพยาบาล ศิริราช	-	-	-	-
26	Thiacetazone	ไม่มีจำหน่ายในหออทยาโรงพยาบาล ศิริราช	-	-	-	-

ED = รายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547

NED = รายการยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547

ปกส = ประกันสังคม

(1) ใช้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อ Gentamicin และ/หรือ Netilmicin จัดเป็นบัญชี ค เมื่อใช้

รักษา Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) โดยเป็น second line drug

(2) cap/tab (เฉพาะ 100+150 mg และ 150+300 mg)

(3) จัดเป็นบัญชี ค เมื่อใช้เป็น second line drug ในการรักษาวัณโรค

(4) 1. ใช้เป็น sequential therapy ต่อเนื่องจากยาฉีด

2. ใช้ในกรณีพิเศษตามคำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ

(5) 1. ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

2. ใช้ในกรณีพิเศษตามคำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ

(6) ใช้เป็นยาแทน (alternative drug) ในการรักษา severe community acquired pneumonia ที่สงสัย Drug

Resistant *S. Pneumoniae* (DRSP) หรือ atypical pathogen

หมายเหตุ Desensitization syrup เป็นยาเตรียมซึ่งผลิตโดยฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช และจัดอยู่ใน

รายการบัญชียาหลักแห่งชาติ

ค่าใช้จ่ายสำหรับยารักษาวัณโรค

IRZE	สูตร 1	ราคา (บาท)	สูตร 2	ราคา (บาท)	สูตร 3	ราคา (บาท)
	I 300	0.90	I 300	0.90	I 300	0.90
	R300	2.10	R450	3.30	R600	4.70
	Z1000	7.20	Z1000	7.20	Z1500	10.80
	E 800	3.80	E 800	3.80	E 800	3.80
ค่าใช้จ่าย(บาท/วัน)	14.00		15.20		20.20	
ค่าใช้จ่าย(บาท/60 วัน)	840.00		912.00		1212.00	

IR	สูตร 1	ราคา (บาท)	สูตร 2	ราคา (บาท)	สูตร 3	ราคา (บาท)
	I 300	0.90	I 300	0.90	I 300	0.90
	R300	2.10	R450	3.30	R600	4.70
ค่าใช้จ่าย(บาท/วัน)	3.00			4.20	5.60	
ค่าใช้จ่าย(บาท/120 วัน)	360.00		504.00		672.00	
รวมค่าใช้จ่าย (บาท/6 เดือน)	1200.00		1416.00		1884.00	

สูตรยารักษาวัณโรคที่สมาคมปราบวัณโรคปอดแนะนำ

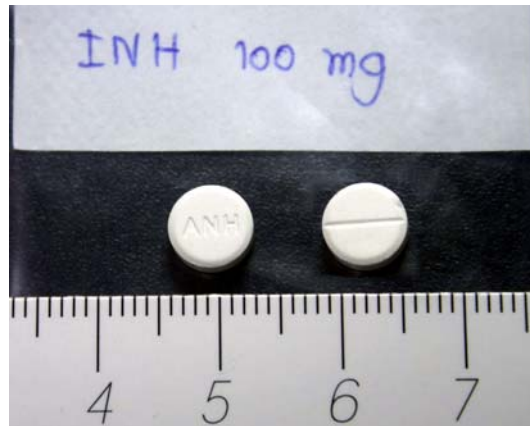
สูตร 1 = Isoniazid 300 mg + Rifampicin 300 mg + Pyrazinamide 1000 mg + Ethambutol 800 mg เป็นเวลา 60 วัน ตามด้วย Isoniazid 300 mg + Rifampicin 300 mg เป็นเวลา 120 วัน

สูตร 2 = Isoniazid 300 mg + Rifampicin 450 mg + Pyrazinamide 1000 mg + Ethambutol 800 mg เป็นเวลา 60 วัน ตามด้วย Isoniazid 300 mg + Rifampicin 450 mg เป็นเวลา 120 วัน

สูตร 3 = Isoniazid 300 mg + Rifampicin 600 mg + Pyrazinamide 1500 mg + Ethambutol 800 mg เป็นเวลา 60 วัน ตามด้วย Isoniazid 300 mg + Rifampicin 600 mg เป็นเวลา 120 วัน

ยารักษาวัณโรคในโรงพยาบาลศิริราช

1. Isoniazid



Isoniazid 100 mg

2. Rifampicin



Rifampicin 300 mg



Rifampicin 450 mg



Rifampicin 600 mg

3. Pyrazinamide



Pyrazinamide 500 mg

4. Ethambutol



Ethambutol 400 mg

5. Streptomycin



Streptomycin 1 g

6. Ethionamide



Ethionamide 250 mg

7. Ofloxacin



Ofloxacin 100 mg



Ofloxacin 200 mg

8. ยาสูตรผสม Rifinah®



Rifampicin 300 mg + Isoniazid 150 mg

บรรณานุกรม

1. สมใจ นครชัย. ยาต้านเชื้อ Mycobacteria (Antimycobacterials). ใน: อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, บรรณาธิการ. เกษตรวิทยา เล่ม 2. กรุงเทพฯ: นิเวศวิทยามิตรการพิมพ์ (1996), 2543:254-61.
2. อโนชา อุทัยพัฒน์. Fluoroquinolone. ใน: อโนชา อุทัยพัฒน์, นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์, บรรณาธิการ. เกษตรวิทยา เล่ม 2. กรุงเทพฯ: นิเวศวิทยามิตรการพิมพ์ (1996), 2543:172-87.
3. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America. Treatment of Tuberculosis. [Cited 2005 Oct 6]. Available from: URL: /http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.html.
4. เฉลิม ลิวศรีสกุล. วัณโรคดื้อยา (Drug-resistant tuberculosis). ใน: สิริ เขียวชาญวิทย์, ชัยยุทธ เจริญธรรม, เกษตร ฉิมพลี, บรรณาธิการ. อายูรศาสตร์ประยุกต์ เล่ม 2. เชียงใหม่: เชียงใหม่โรงพิมพ์แสงศิลป์, 2547: 1-12.
5. อรรถวุฒิ ดีสมโชค. วิธีการรักษาวัณโรคปอดอย่างมีประสิทธิภาพ How to manage pulmonary tuberculosis effectively in various situations. ใน: สิริ เขียวชาญวิทย์, ชัยยุทธ เจริญธรรม, เกษตร ฉิมพลี, บรรณาธิการ. อายูรศาสตร์ประยุกต์ เล่ม 2. เชียงใหม่: เชียงใหม่โรงพิมพ์แสงศิลป์, 2547: 17-26.
6. ชลิตา ตั้งจิตภักดีสกุล, ปณิตา จันทปัทโชติ, เปรมจิตต์ สุทธิภูมิ, วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, อัญชลิกา กลิ่นนิยม, บรรณาธิการ. รายการยาโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2548 (เฉพาะในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547). กรุงเทพฯ: หน่วยพิมพ์โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล: 2548; 44.
7. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug Information Handbook 2003-2004. 11th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2003.
8. Leuenberger P, Zellweger JP. Drugs used in tuberculosis and leprosy. In: Dukes MNG, Aronson JK, editors. Meyler's Side Effects Of Drugs. 14th ed. Amsterdam: Elsevier; 2000:1005-24.