

TRIMETHOPRIM SULPHAMETHOXAZOLE

ประจักษ์ มูลล่อ

เรื่องย่อ

ยาผสม trimethoprim กับ sulphamethoxazole เป็นยาคำจลชีพที่ได้ผลในการรักษาโรคจากจุลชีพหลายชนิด และในหลายระบบของร่างกาย เช่น enteric fever, bacillary dysentery โรคหนองใน และโรคติดเชื้อต่างๆ ในระบบหายใจ และระบบทางเดินปัสสาวะและสืบพันธุ์ เป็นต้น พิษของยามีน้อยอาจพบการแพ้ยา sulphonamide และมีน้อยรายเกิดพิษต่อไขกระดูก การใช้ในคนที่ไตพิการควรต้องลดขนาดของยา และไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์

ยา sulphonamide ต่างๆ ได้ใช้เป็นยาคำจลชีพมาตั้งแต่สงครามโลกครั้งที่ 2 แต่ในระยะหลังนี้จุลชีพส่วนใหญ่เกิดการดื้อยา และยาพวก sulphonamide คงใช้รักษาโรคติดเชื้อได้น้อยอย่าง จนใน ค.ศ. 1961 Hitchings³⁴ ได้รายงาน ว่า ยา trimethoprim (TM)* ซึ่งเป็นยาคำจลชีพที่ได้ผลไม่ดื้อนัก หากใช้ควบกับ sulphonamides แล้วมีสรรพคุณเสริมกัน ทำให้ฤทธิ์การคำจลชีพดีขึ้นมาก ตั้งแต่นั้นมาก็ได้มีการศึกษากันมากเกี่ยวกับฤทธิ์และการใช้ยาสองอย่างนี้ควบกัน

ยาผสม Trimetroprim-sulphamethoxazole (TM-SMZ) มีฤทธิ์ขัดขวางการสังเคราะห์สาร purine ใน folate metabolic pathway ของจุลชีพ¹⁶ และมีความสามารถฆ่าจุลชีพได้ (bac-

tericidal)^{16,51} ทั้งจุลชีพที่เป็น gram positive และ gram negative ยานี้ จึงมีฤทธิ์กว้างขวาง และมีผู้นำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อหลายชนิด

1. การใช้ยา TM-SMZ ในการรักษาโรคติดเชื้อต่างๆ

1.1 Enteric fever

จากการทดลองในห้องปฏิบัติการ TM สามารถทำลายเชื้อ Salmonella และ Shigella ได้เกือบทุกชนิด¹⁶ เมื่อค.ศ. 1968 มีผู้รายงานเป็นครั้งแรกว่า TM-SMZ ใช้รักษาโรค enteric fever ได้ผลดี¹ Farid และคณะ²¹ พบว่าการรักษา enteric fever ด้วย TM-SMZ ทำให้อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว อาการท้องอืด และอาการ toxemia สงบลงในเวลา 36 ถึง 48 ชั่วโมง และใช้

*TM = 2,4 diamine 5-(3,4,5 trimethoxy-benzyl) pyrimidine

ทุเลาลงใน 2 ถึง 6 วัน ต่อมาเมื่อ ค.ศ. 1972 Geddes และ Goodall²⁸ รวบรวมรายงานการรักษา enteric fever ด้วย TM-SMZ จากประเทศต่างๆ ได้ 413 ราย สรุปผลได้ว่า ยานี้ใช้รักษาได้ผลดีถึงร้อยละ 95 และมีผู้ป่วยถึงแก่กรรมร้อยละ 0.75

Kamat⁴⁰ ศึกษาเปรียบเทียบสรรพคุณของ chloramphenicol และ TM-SMZ ในการรักษาผู้ป่วยด้วย enteric fever 220 ราย ปรากฏว่า ใช้ทุเลาเป็นปกติในเวลาใกล้เคียงกัน คือ 4.3 วัน และ 4.0 วัน หลังจากได้รับยาตามลำดับ อาการ toxemia ของพวกที่รักษาด้วย chloramphenicol หายเพียงร้อยละ 40 ในเวลา 3 วัน แต่พวกที่รักษาด้วย TM-SMZ อาการหายร้อยละ 88 ในระยะเวลาเท่ากัน และในวันที่ 4 หลังจากเริ่มได้รับยาพวกแรก ยังมีอาการ toxemia อยู่ร้อยละ 5 แต่พวกหลังที่ใช้ยา TM-SMZ ไม่มีอาการ toxemia เหลือเลย นอกจากนี้ พวกที่ใช้ยา chloramphenicol มีอาการอย่างรุนแรงแบบ toxic crisis ถึงร้อยละ 4.55 แต่ในพวกที่ใช้ยา TM-SMZ ไม่พบอาการรุนแรงแบบนี้เลย

Sardesai และคณะ⁵² ได้ศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษา enteric fever ด้วยยา chloramphenicol และ TM-SMZ โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย 2 กลุ่มๆ ละ 50 ราย ได้ผลว่าอาการใช้ทุเลาในระยะเวลาเท่าๆ กัน แต่ TM-SMZ

สามารถบำบัดอาการ toxemia ได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย chloramphenicol มีโรคกลับเป็นอีก 2 ราย

อย่างไรก็ตามยังมีที่เห็นตรงกันข้าม Geddes²⁷ เชื่อว่า TM-SMZ ใช้รักษา enteric fever ได้ผล แต่ในรายที่มีอาการมาก อาจจำเป็นต้องใช้ chloramphenicol นอกจากนี้ Scragg และ Rubidge⁵⁵ ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เป็น enteric fever มีความเห็นว่า chloramphenicol มีประสิทธิภาพดีกว่า TM-SMZ ทั้งในด้านบำบัดอาการ และการทำลายเชื้อโรค

Brodie และคณะ⁵ รายงานการใช้ TM-SMZ รักษาผู้ป่วยที่เป็นพาหะของโรค enteric fever 4 ราย ว่ามีรายหนึ่งที่ตรวจเชื้อไม่พบในอุจจาระหลังจากรักษาด้วยยานี้เป็นเวลาหนึ่งเดือน และมีความเห็นว่าการใช้ยานี้ได้ผลดีมากในการรักษาผู้ที่เป็นพาหะ หากไม่มีความผิดปกติของถุงน้ำดีอยู่ด้วย Pitchler และ Spitzzy⁴⁷ ก็ใช้ยานี้ได้ผลดีมาก สามารถกำจัดเชื้อในคนที่ เป็นพาหะของโรคได้ถึงร้อยละ 93

สำหรับการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อ Salmonella ชนิดอื่น ๆ นอกไปจาก Salmonella typhi และ Salmonella paratyphi ด้วยยา TM-SMZ ปรากฏว่าได้ผลช่วยให้อาการดีขึ้น แต่ส่วนมากยังตรวจพบเชื้อในอุจจาระหลังจากได้รับยาครบกำหนดแล้ว^{24 27}

1.2 Shigellosis

ในการตรวจเชื้อ *Shigella* 104 ชนิด Darrell¹⁶ พบว่าร้อยละ 63 เชื้อมีความไวต่อ TM แต่ส่วนใหญ่คือต่อ SMZ เมื่อใช้ยาอย่างเดี่ยว แต่เชื้อทุกชนิดไวต่อยาผสม TM-SMZ

คณะแพทย์ที่โรงพยาบาลเด็ก⁴² ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ TM-SMZ กับ Furazolidone ในการรักษา shigellosis พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา TM-SMZ หายเร็วกว่า และตรวจไม่พบเชื้อในอุจจาระ หลังจากได้รับยาได้ 4 วัน ส่วนผู้ป่วย 33 คนที่ได้รับยา Furozolidone นั้น ยังพบเชื้อในอุจจาระอยู่ถึง 8 คน หลังจากได้รับยาไป 7 วันแล้ว

Franzen และคณะ²⁴ ก็มีความเห็นสนับสนุนการใช้ TM-SMZ รักษา shigellosis เพราะพบว่าเชื้อ *Shigella sonnei* และ *Shigella flexneri* ที่ทดสอบทั้ง 29 ชนิด มีความไวต่อ TM และการใช้ยานี้ลดระยะเวลาที่ตรวจพบเชื้อในอุจจาระให้สั้นลง

1.3 อหิวาตกโรค

เชื้อ *Vibrio cholera* ถูกกำจัดหมดไปจากอุจจาระของคนไข้ได้ด้วยการใช้ยา TM-SMZ หรือ tetracycline ในเวลา 4 วัน หรือด้วยยา chloramphenicol ในเวลา 4 ถึง 7 วัน²⁹ ยาเหล่านี้จึงอาจใช้ช่วยในการควบคุมการกระจายของเชื้อโรค

1.4 โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ

ทั้ง TM และ SMZ ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะ จึงใช้ได้ดีในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ Hunter³⁸ ได้ทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ 368 ชนิด พบว่าเชื้อส่วนใหญ่ไวต่อยา TS-SMZ ยกเว้นเชื้อ *Pseudomonas* และ *Streptococcus faecalis* ซึ่งหลายชนิดคือต่อยานี้

ในการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ มีรายงานหลายฉบับที่แสดงว่ายา TM-SMZ ใช้ได้ผลดี^{6, 7, 8, 26, 31, 35, 48, 57, 62} และเมื่อเปรียบเทียบผลกับการใช้ยาอื่นก็ปรากฏว่าได้ผลดีกว่า ampicillin^{8, 48, 62} cephalixin⁸ และ sulfadimidine^{6, 48}

1.5 โรคติดเชื้อในระบบหายใจ

เชื้อแบคทีเรียที่มักเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในระบบหายใจ ซึ่งได้แก่ *Pneumococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella* และ *Haemophilus influenzae* ส่วนใหญ่มีความไวต่อยา TM-SMZ³⁶

ในการรักษาผู้ป่วยด้วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) TM-SMZ ใช้ได้ผลดีกว่า tetracycline⁴⁶ diethyl chlor-tetracycline¹² และ ampicillin^{14, 37, 59} โดย

ทำให้อาการดีขึ้น และลดปริมาณเสมหะลง ในการรักษาโรคปอดบวม TM-SMZ ก็ได้ผลดี^{30, 36, 57}

1.6 โรคติดเชื้อในระบบสืบพันธุ์

โรคหนองในที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ใช้ TM-SMZ ได้ผลดี Csonka และ Knight¹⁵ ใช้น้ำหนักวันละ 5 เม็ด เป็นเวลา 4 วัน ปรากฏว่าผู้ป่วย 42 ราย หายจากโรคถึงร้อยละ 93 ส่วน Carroll และ Nicol¹⁰ ให้น้ำวันละครั้ง ๆ ละ 4 เม็ด เป็นเวลา 5 วัน พบว่าคนไข้ผู้ชายหายได้ร้อยละ 95 และคนไข้ผู้หญิงหายได้ร้อยละ 93

ส่วนคนไข้ที่มีเชื้อโรคที่เป็นชนิดติดต่อ penicillin บางรายงานกล่าวว่าใช้ TM-SMZ ได้ผลดี⁵⁴ แต่มีรายงานที่พบว่าได้ผลไม่ค่อยดี^{18, 43}

1.7 ไข้มาลาเรีย

วิศิษฐ์ เบญจพงษ์ และคณะ³ ได้ใช้ TM-SMZ รักษาผู้ป่วยมาลาเรียที่เกิดจากเชื้อ Plasmodium falciparum ในประเทศไทย พบว่า อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ไข้ลดลงสู่ระดับปกติในเวลา 3 วันหลังจากได้รับยา ปาราสิต ในระยะ asexual หมดไปในเวลาโดยเฉลี่ย 4.3 วัน แต่ยานี้ไม่มีผลต่อเชื้อในระยะ gametocyte นอกจากนี้เมื่อตรวจเลือดซ้ำ 21 วันหลังจากให้น้ำในผู้ป่วย 18 คน พบว่ายังพบเชื้อ 1 คน

ยา TM-SMZ จึงยังไม่จัดว่า เป็นยาที่ควรเลือกในการรักษามาลาเรีย

1.8 โรคอื่นๆ

ได้มีรายงานการใช้ยา TM-SMZ ได้ผลในการรักษา osteomyelitis⁹ acute brucellosis³³ bacterial endocarditis^{23, 25, 56} Nocardiosis²⁰ Q fever²⁵ acne vulgaris¹³ และ ulcerative colitis⁵³

2. พิษและอาการข้างเคียงของยา TM-SMZ

อาการเป็นพิษ หรืออาการข้างเคียงของยา TM-SMZ มีน้อย มีรายงานว่า แม้ใช้นานก็เป็นเวลานานก็ไม่เกิดพิษหรือการเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยาที่สำคัญ^{39, 60}

2.1 การแพ้ sulphonamide

โดยที่ยานี้มีตัวยา sulphonamide เป็นส่วนประกอบ จึงอาจเกิดอาการแพ้ได้เช่นเดียวกับ sulphonamide ชนิดอื่น เช่น ผื่นคันตามผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน ลึ้นอักเสบบ ตับอักเสบบ เป็นต้น อาการเหล่านี้มักไม่ค่อยรุนแรง และมักหายไปหลังจากหยุดยา เนื่องจากขนาดของ sulphonamide ในยานี้ต่ำกว่าเมื่อใช้ sulphonamide อย่างเดียว พิษจากการแพ้ยา sulphonamide จึงพบไม่มาก

2.2 พิษต่อไขกระดูก

อาการข้างเคียงทางโลหิตวิทยาอาจเกิดขึ้นได้แต่พบน้อย มีรายงานพบไม่ถึงร้อยละ 0.5 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Scragg และ Rubidge⁵⁵ พบว่าระดับของ folate ในน้ำเหลือง ปริมาณของ platelet และปริมาณเม็ดเลือดขาวลดต่ำลงหลังจากได้รับยานี้ ดังนั้นในกรณีที่ต้องใช้ยาเป็นเวลานานเกิน 2 สัปดาห์ ควรต้องศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางโลหิตวิทยาของผู้ป่วยด้วย และควรให้อาหารที่มี folate ปริมาณสูงด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี megaloblastic anemia จากการขาด folate อยู่ก่อนแล้ว^{11, 58}

พิษของยาที่พบได้แก่ aplastic anemia,³² agranulocytosis,^{19, 32, 45} thrombocytocenic purpura,⁴⁹ megaloblastic anemia¹⁷ และ เม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยที่ขาด glucose-6-phosphate dehydrogenase⁴⁴

2.3 พิษต่อทารกในครรภ์มารดา

การศึกษาฤทธิ์ teratogen ของยา TM-SMZ โดย Udall⁵⁸ พบว่า ในกระต่ายเมื่อให้ TM-SMZ ในขนาด 500 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อวัน ไม่พบความผิดปกติของลูกในครรภ์ แต่ถ้าให้ในหนูโดยใช้ขนาด 250 ถึง 500 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน พบมีความ

พิการของลูก แต่ขนาดที่ใช้สูงกว่าขนาดที่ใช้ในคนอยู่มาก

Williams และคณะ⁶¹ ได้ใช้ TM-SMZ รักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะหญิงมีครรภ์ ไม่พบความผิดปกติแต่กำเนิดในเด็กที่คลอดเลย แม้ว่าฤทธิ์ teratogen ของยานี้จะมีรายงานแต่ในหนู และจะเกิดความพิการของลูกเมื่อใช้ยาในขนาดสูงกว่าที่ใช้ในคนมากก็ตาม โดยทั่วไปแล้วยานี้จึงไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์

2.5 พิษต่อเด็กที่กินนมมารดา

Sulphamethoxazole ถูกขับออกมามากในน้ำนมมารดา และอาจเป็นผลให้เกิด kernicterus ในเด็กได้ ยานี้จึงไม่ควรใช้กับมารดาในระยะที่ให้นมบุตร

2.5 การใช้ยาในคนที่ไตพิการ

TM-SMZ ส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายโดยทางไต และอัตราการขับถ่ายยาขึ้นอยู่กับความเป็นกรดและด่างของปัสสาวะ และ อัตราการขับถ่ายปัสสาวะ ดังนั้นหากใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไตพิการ ต้องลดขนาดของยาลง เพื่อป้องกันการคั่งและสะสมของยาในร่างกาย อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของตัวยาในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ไตพิการก็มักจะมีมากพอที่จะได้ผลในการต้านจุลชีพ¹⁴

ความเห็นเพิ่มเติม

การที่จะพิจารณาเลือกใช้ยาอย่างหนึ่งอย่างใดนั้น ควรคำนึงถึงฤทธิ์ของยา ราคา และผลอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากยานั้น สำหรับยาควบ trimethoprim กับ sulphamethoxazole นับว่าเป็นยาที่น่าสนใจมาก เพราะราคาไม่แพง มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรีย (bactericidal action) และมีฤทธิ์กว้างขวางได้ผลกับแบคทีเรียมากชนิดด้วยกัน

น่าสังเกตว่าเริ่มมีรายงานการพบแบคทีเรียที่ต่อต้านนี้เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะแบคทีเรียจากลำไส้ (Fleming และคณะ กับ Lacey และคณะ) ชนิดของเชื้อโรคที่ต่อต้านนี้คงจะเพิ่มขึ้นอีกเมื่อมีผู้ใช้นานแพร่หลายมากยิ่งขึ้น

ในการรักษาผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยยานี้เป็นเวลาเพียง 7 วัน¹ ปรากฏว่าพบเชื้อโรคชนิดใหม่เกิดขึ้นในเสมหะของผู้ป่วยหลายราย ซึ่งบางรายเป็นเชื้อ Candida อัตราการเกิดเชื้อโรคชนิดใหม่ในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้พบว่าสูงกว่าเมื่อใช้อื่นเช่น tetracycline การใช้ยานี้ควรสังวรณในแง่นี้ไว้ด้วย

บรรณาธิการบทวิจารณ์ยา

เอกสารอ้างอิงเพิ่มเติม

1. A double-blind multicentre trial on In-patients. A comparison of trimethoprim sulphamethoxazole compound and tetracycline in exacerbations of chronic bronchitis. Br J Dis Chest 66:199, 1972

เอกสารอ้างอิง

1. Akinkugbe OO, Lewis EA, Montrifore D, et al: Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid. *Br Med J* 3:721-2, 68
2. Anderson ES, Smith HR: Chloramphenicol resistance in the typhoid bacillus. *Br Med J* 3:329-31, 72
3. Benjapongs W, Sadudi N, Noeypatimanond S: Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of falciparum malaria. *J Med Assoc Thailand* 53:849-56, 70
4. Benmer HM: Double-blind trial with trimethoprim and sulphamethoxazole (bactrim) versus diethyl chlortetracycline (ledermycin) in chronic respiratory tract infections. *Respiration* 29:257, 72
5. Brodie J, MacQueen IA, Livingstone D: Effect of trimethoprim-sulphamethoxazole on typhoid and salmonella carriers. *Br Med J* 3:318-9, 70
6. Broohs D, Garret G, Holli HR: Sulfadimidine, trimethoprim-sulphamethoxazole and a placebo in the management of symptomatic urinary tract infection in general practice. *J Roy Coll Gen Pract* 22:695, 72
7. Brumfitt W, Faiers MC, Pursell RE, et al: Bacteriological, pharmacological and clinical studies with trimethoprim-sulphonamide combinations with particular reference to the treatment of urinary infections, *Postgrad Med J* 45:Suppl 56-61, 69
8. Brumfitt W, Pursell RE: Double-blind trial to compare ampicillin, cephalixin, Co-trimoxazole, and trimethoprim in treatment of urinary infection. *Br Med J* 2:673-6, 72
9. Carbajal H: Treatment of chronic osteomyelitis with bactrim and the ambulatory method. Abstract of paper presented at the 6th International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 69
10. Carroll BRT, Nicol CS: Trimethoprim/sulphamethoxazole in the treatment of non-gonococcal urethritis and gonorrhoea. *Br J Vener Dis* 46:31-3, 70
11. Chanarin I, England JM: Toxicity of trimethoprim-sulphamethoxazole in patients with megaloblastic haemopoiesis. *Br Med J* 1:651-3, 72
12. Corbell L, Stenier P: Double-blind trial of the combination trimethoprim-sulphamethoxazole in chronic pulmonary infection. *Proc Vth International Congress of Infectious Diseases* 6:77, 70
13. Cotterill JA, Cunliffe WJ, Forster RA, et al: A comparison of trimethoprim-sulphamethoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 84:366-9, 71
14. Craig WA, Kunin CM: Trimethoprim-sulfamethoxazole: Pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. *Ann Intern Med* 78:491-7, 73
15. Csonka GW, Knight GJ: Therapeutic trial of trimethoprim as a potentiator of sulfonamides in gonorrhoea. *Br J Vener Dis* 43:161-5, 67
16. Darrell JH, Garrod LP, Waterworth PM: Trimethoprim: Laboratory and clinical studies. *J Clin Pathol* 21:202-9, 68
17. Dawson DW, Routledge RC: Trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 4:364, 71
18. Evans AJ, Churcher GM, Human RP: Sulphamethoxazole-trimethoprim in the treatment of gonorrhoea. *Br J Vener Dis* 48:179-83, 72
19. Evans DI, Tell R: Agranulocytosis after trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 1:578, 69
20. Evans RA, Benson RE: Complicated nocardiosis successfully treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Med J Aust* 1:684-5, 71
21. Farid Z, Hassan A, Wahab MFA, et al: Trimethoprim-sulphamethoxazole in enteric fevers. *Br Med J* 3:323-5, 70
22. Fleming MP, Datta N, Grüneberg RN: Trimethoprim resistance determined by R factors. *Br Med J* 1:726-8, 72
23. Fowle ASE, Zorab PA: Esch. Coli endocarditis successfully treated with oral trimethoprim and sulphomethoxazole. *Br Heart J* 32:127-9, 70
24. Franzen C, Lidin-Janson G, Nygren B: Trimethoprim-sulphamethoxazole in enteric infections. *Scand J Infect Dis* 4:231-40, 72
25. Freeman R, Hodson ME: Q fever endocarditis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 1:419-20, 72
26. Garrod LP: The possible scope of trimethoprim-sulphanamide treatment. *Postgrad Med J* 45:Suppl 52-5, 69

27. Geddes AM, Fothergrill R, Goodall JA, et al: Evaluation of trimethoprim-sulphamethoxazole compound in treatment of salmonella infections. *Br Med J* 3:451-4, 71
28. Geddes AM, Goodall JAD: Chloramphenicol resistance in the typhoid bacillus. *Br Med J* 3:525, 72
29. Gharagozloo RA, Naficy K, Mouin M, et al: Comparative trial of tetracycline, chloramphenicol and trimethoprim-sulphamethoxazole in eradication of *Vibrio Cholera* EL Tor. *Br Med J* 4:281-2, 70
30. Gordon I: Treatment of pneumonia. *Practitioner* 203:743-50, 69
31. Gruneberg RN, Kolbe R: Trimethoprim in the treatment of urinary infection in hospital. *Br Med J* 1:545-7, 69
32. Hanley I: Discussion to Schofield CBS, Master-ton G, Moffett M, et al: The treatment of gonorrhoea in women with sulphamethoxazole-trimethoprim. *Postgrad Med J* 45: Suppl 85-6, 69
33. Hassan A, Erian MM, Farrid Z, et al: Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute brucellosis. *Br Med J* 3:159-60, 71
34. Hitchings GH: *Trans NY Acad Sci* 23:700, 61
35. Hobday JD: The prophylactic treatment of recurrent urinary tract infection with sulphamethoxazole-trimethoprim. *Aust Paediatr J* 7:199-202, 71
36. Hughes DTD: The successful treatment of pneumonia with a combination of trimethoprim and sulphamethoxazole. Abstract of paper presented at the Vth International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 69
37. Hughes DTD: Treatment of exacerbations of chronic chest infections with combinations of sulphamethoxazole-trimethoprim (including comparison with ampicillin). *Postgrad Med J* 45: suppl 86-7, 69
38. Hunter IJ: In-vitro sensitivity of 368 urinary organisms to trimethoprim-sulphamethoxazole and other antibacterials. *Med J Aust* 2:317-21, 70
39. Jenkins GC, Hughes DT, Hall PC: A hematological study of patients receiving long-term treatment with trimethoprim and sulphonamides. *J Clin Pathol* 23:392-6, 70
40. Kamat SA: Evaluation of therapeutic efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole and chloramphenicol in enteric fevers. *Br Med J* 3:320-2, 70
41. Lacey RW, Gilliespie WA, Bruten DM, et al: Trimethoprim-resistant colliforms. *Lancet* 1:409-10, 72
42. Lexomboon U, Mansuwan P, Duangmani C, et al: Clinical evaluation of Co-trimoxazole and furazolidone in treatment of shigellosis in children. *Br Med J* 3:23-6, 72
43. Loa LM, Guevara R, Tamaya JS, et al: Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of acute and penicillin resistant cases of gonorrhoea in women. Symposium on Chemotherapy of Tropical Medicine of South East Asia and the Far East, Bangkok, 71
44. Owusu SK: Acute hemolysis complicating cotrimoxazole therapy for typhoid fever in patient with G-6-PD deficiency. *Lancet* 2:819, 72
45. Palva IP, Koivisto O: Agranulocytosis associated with trimethoprim-sulphamethoxazole. *Br Med J* 4:301, 71
46. Pines A, Greenfield JSB, Raafat H, et al: Preliminary experience with trimethoprim and sulphamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. *Postgrad Med J* 45: Suppl 89-90, 69
47. Pitchler H, Spitzky KH: Trimethoprim-sulphamethoxazole in the treatment of typhoid carriers or paratyphoid carriers. Paper presented at the 7th International Congress of Chemotherapy, Prague, 71
48. Reeves DS, Faiers MC, Pursell RE, et al: Trimethoprim-sulphamethoxazole comparative study in urinary infection in hospital. *Br Med J* 1:541-4, 69
49. Rickard KA, Uhr E: Acute thrombocytopenic purpura associated with "Septrin". *Med J Aust* 1:769-70, 71
50. Robertson RP, Wahab MFA, Raasch FO: Evaluation of chloramphenicol and ampicillin in salmonella enteric fever. *N Eng J Med* 278:171-6, 68
51. Roth B, Falco EA, Hitchings GH, et al: 5-Benzyl-2, 4-diaminopyrimidines as antibacterial agents. I. Synthesis and antibacterial activity in vitro. *J Med Pharm Chem* 5:1103-23, 62

52. Sardesai HV, Karandikar RS, Harshe RG : Comparative trial of Co-trimoxazole and chloramphenicol in typhoid fever. *Br Med J* 1 : 82-3, 73
53. Savidge RS : Trimethoprim and sulphamethoxazole in ulcerative colitis. *Postgrad Med J* 45 : Suppl 101-4, 69
54. Schofield CBS, Masterton G, Moffett M, et al : The treatment of gonorrhoea in women with sulphamethoxazole-trimethoprim. *Postgrad Med J* 45 : Suppl 81-3, 69
55. Scragg JN, Rubidge CJ : Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid fever in children. *Br Med J* 3 : 738-41, 71
56. Shafqat SH, Shah SAA, Syed SA : Bacterial endocarditis over prosthetic valves treated with trimethoprim-sulphamethoxazole combination. *Br Heart J* 33 : 974-6, 71
57. Stratford BC, Dixon S : Results of treatment of 108 patients using trimethoprim plus sulphamethoxazole. *Med J Aust* 1 : 526-31, 71
58. Udall V : Toxicology of sulphonamide-trimethoprim combination. *Postgrad Med J* 45 : Suppl 42-5, 69
59. Wheatley D : Report from general practitioner research group on the bactrim ampicillin trial. *Practitioner* 203 : 817, 69
60. Whitman EN : Effects in man of prolonged administration of trimethoprim and sulfisoxazole. *Postgrad Med J* 45 : Suppl 46-51, 69
61. Williams JD, Brumfitt W, Condie AP, et al : The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulphamethoxazole and trimethoprim. *Postgrad Med J* 45 : Suppl 71-6, 69
62. Wren BG : Double-blind trial comparing trimethoprim-sulphamethoxazole (Bactrim) with ampicillin in treating urinary infection. *Med J Aust* 1 : 261-3, 72