

## ฟีนอกซีเมทิลเพนิซิลลินวีโปแทสเซียมในทางคลินิก: ข้อมูลใหม่

เฉลิมพล ศรีอมร

ทันตแพทย์กลุ่มงานทันตกรรม โรงพยาบาลนครนายก  
อ.เมือง จ.นครนายก 26000

โทร: 037-312440 ต่อ 138

### บทคัดย่อ

เพนิซิลลินวีโปแทสเซียมเป็นยาซึ่งมีข้อบ่งชี้เพื่อการรักษาโรคคออักเสบ และการติดเชื้อที่เกิดก่อนและหลังการรักษาทางทันตกรรม สำหรับในประเทศไทยมีการใช้ยาในกลุ่มอื่น ๆ เช่น ยากลุ่มอะมิโนเพนิซิลลิน กลุ่มแมโครไลด์ และกลุ่มเซฟาโลสปอรินแทนการใช้เพนิซิลลิน ซึ่งเป็นสาเหตุของการดื้อยา รวมทั้งสาเหตุของความสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายในการรักษา ดังนั้น เพื่อเป็นการลดปัญหาการดื้อยาจึงควรเริ่มจากการวินิจฉัยโรคอย่างถูกต้อง และใช้ยาที่ควรเลือกใช้ก่อนเป็นอันดับแรก รวมทั้งการคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยยอมรับในการใช้ยาตามที่แพทย์สั่ง บทความนี้รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส และโรคติดเชื้อทางทันตกรรม พร้อมทั้งการศึกษาที่สนับสนุนการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล รวมทั้งหลักการที่เกี่ยวข้องกับวิธีการใช้ยาเพนิซิลลินจำนวนน้อยครั้งต่อวัน นอกจากนี้บทความนี้ได้รวบรวมเกี่ยวกับยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส การรักษาการติดเชื้อที่เกิดก่อนและหลังการรักษาทางด้านทันตกรรม รวมทั้งการให้ยาเพื่อการป้องกันไข้รูมาติก

### บทนำ

มีการใช้เพนิซิลลิน (Penicillin) เป็นเวลานานกว่า 50 ปี โดยเป็นยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ที่แนะนำให้เลือกใช้เป็นตัวแรกในการรักษาโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาฮีโมไลติก-สเตรปโตคอคคัส (Group A Beta Hemolytic Streptococcus: GABHS) โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อมีนิงโกคอคคัส (Meningococcus) ซิฟิลิส (Syphilis) และใช้ในการรักษาโรคปริทันต์บางโรค (Periodontal infections)<sup>1-3</sup> ในอดีต แนะนำให้รับประทานยาในกลุ่มเพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติ เช่น เพนิซิลลินวีโปแทสเซียม (Penicillin V Potassium) หรือเพนิวีเค (Pen-VK) ขณะท้องว่าง คือให้รับประทานยาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง ก่อนอาหาร หรือ 2 ชั่วโมง หลังอาหาร เพื่อให้ระดับยาในเลือดขึ้นสูงที่สุด และเพื่อป้องกันไม่ให้ยาถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหาร<sup>4</sup>

อะม็อกซิซิลลิน (Amoxicillin) เป็นยาต้านจุลชีพ (antimicrobial) ที่สังเคราะห์ขึ้นมาภายหลัง<sup>2</sup> และเป็นที่ยอมรับใช้มากกว่าเพนิซิลลินในการรักษาโรคคอและทอนซิลอักเสบ (Pharyngotonsillitis) จากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส ถึงแม้ว่าอะม็อกซิซิลลินจะเป็นยาที่มีผลต่อเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคคออักเสบเหมือนกับเพนิซิลลิน<sup>5,6</sup> รวมทั้งมีการวิจัยที่กล่าวถึงการให้ยาเพนิซิลลินลดลงในทางทันตกรรม<sup>7</sup>

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างอะม็อกซิซิลลินกับเพนิซิลลิน พบว่าอาหารมีผลต่อการดูดซึมของเพนิซิลลิน รวมทั้งมีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร<sup>8</sup> มากกว่าอะม็อกซิซิลลิน<sup>9</sup> และนอกจากนี้ยังมีการศึกษาซึ่งกล่าวถึงความนิยมในการให้ยาอะม็อกซิซิลลินมากกว่าเพนิซิลลิน ในผู้ป่วยเด็กในการรักษาโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส ทั้งนี้ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะการให้ผู้ป่วยรับประทานยาตอนท้องว่างทำได้ยาก โดยเฉพาะในเด็กเล็ก<sup>10</sup> และอาจเป็นเพราะรสชาติของยาอะม็อกซิซิลลินแบบน้ำเชื่อมนำรับประทานมากกว่าเพนิซิลลินแบบน้ำเชื่อม<sup>11</sup> สำหรับปฏิกริยาระหว่างยาเพนิซิลลินกับอาหารยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่<sup>3,4,12</sup> อย่างไรก็ตาม เพนิซิลลินเป็นยาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรกสำหรับโรคคออักเสบจากเชื้อสเตรปโตคอคคัส และใช้เป็นยาเดี่ยวหรือยาร่วมเสริม (adjunctive treatment) ในการรักษาโรคติดเชื้อในหลาย ๆ กรณีทางทันตกรรม<sup>13</sup>

บทความนี้จึงเป็นการทบทวนการใช้เพนิซิลลิน ที่มีการใช้ในระยะเวลา 40 ปีที่ผ่านมา รวมทั้งเป็นการรวบรวมข้อแนะนำต่าง ๆ ในการใช้ยาเพนิซิลลิน

### คุณสมบัติของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน

ระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุดในหลอดทดลองที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (Minimal Bactericidal Concentration: MBC) ของยาที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) มีค่าประมาณ 1-4 เท่า ของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (Minimal Inhibitory Concentration: MIC) ในกรณีที่เชื้อแบคทีเรียไม่ดื้อยา แต่ในกรณีของยาเพนิซิลลินระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุดในหลอดทดลองที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียจะเป็น 1-2 เท่าของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ<sup>14</sup> สำหรับบริเวณที่มีหนอง การแทรกซึมผ่านของยาในกลุ่มเพนิซิลลินมักจะเพียงพอ แต่ในสภาวะที่เป็นกรดและมีแบคทีเรียที่ไม่แบ่งตัวหรือเติบโตช้า (slow growing inactive bacteria) เป็นจำนวนมาก จะทำให้ฤทธิ์การฆ่าเชื้อ (inoculum effect) ของเพนิซิลลินลดลง ส่วนยาในกลุ่มอะมิโนเพนิซิลลิน (Amino penicillins) เช่น แอมพิซิลลิน

อะม็อกซิซิลลิน มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อกว้างกว่าเพนิซิลลิน กล่าวคือยาในกลุ่มอะมิโนเพนิซิลลินสามารถฆ่าเชื้อลิสเตอเรีย โมโนไซโตจีน (Listeria monocytogenes) เอนเทอโรคอคคัส ฟีคาลิส (Enterococcal faecalis) คลอสทริเดียม เพอฟรีนเจน (Clostridium perfringens) บางสายพันธุ์ของโปรเตียส ไมราบิลิส (Proteus mirabilis) และบางสายพันธุ์ของฮีโมฟิลุส อินฟลูเอนซา (Haemophilus influenza: H. Influenzae) นอกจากนี้ อะม็อกซิซิลลินยังเป็นยาตัวหนึ่งของยา 3 ตัวที่ใช้ร่วมกัน เพื่อรักษาโรคกระเพาะอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลรี (Helicobacter pylori)<sup>2</sup> เนื่องจากอะม็อกซิซิลลินมีฤทธิ์เฉพาะที่ในทางเดินอาหาร<sup>15</sup> ในขณะที่เพนิซิลลินไม่มีผลต่อเชื้อบริเวณทางเดินอาหาร ถึงแม้จะมีการใช้ 3 ตัวยาร่วมกันเพื่อรักษา แต่ยังมีรายงานเกี่ยวกับการดื้อยาของเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลรีต่ออะม็อกซิซิลลิน<sup>16</sup>

บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลของสหรัฐอเมริกา (American Hospital Formulary Service) ปี พ.ศ. 2551<sup>2</sup> แนะนำให้ใช้อะม็อกซิซิลลินเป็นยาที่เลือกใช้เป็นตัวแรกในการรักษาโรคหูชั้นกลางอักเสบ (Acute otitis media) และโรคโพรงจมูกอักเสบชนิดเฉียบพลัน (Acute paranasal sinusitis) และแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อแคลมมีเดียที่ระบบสืบพันธุ์ และระบบขับถ่ายปัสสาวะ (Urogenital chlamydial infection) ในสตรีตั้งครรภ์ สำหรับแบคแทมพิซิลลินซึ่งเป็นเอสเทอร์ของแอมพิซิลลิน สามารถให้รับประทานวันละ 2 ครั้งได้ นอกจากนี้ อะม็อกซิซิลลินในขนาดสูงซึ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพดีเท่ากับการใช้แบคแทมพิซิลลินและเพนิซิลลินเพื่อรักษาโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสและป้องกันการเกิดทอนซิลเป็นหนอง (suppurative complication)<sup>2</sup>

### ความสัมพันธ์ระหว่างยาในกลุ่มเพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติกับอาหาร

กรดในกระเพาะอาหารไม่มีผลต่อเพนิซิลลิน แต่สำหรับเพนิซิลลินจีซึ่งมีทั้งรูปแบบฉีดและรูปแบบรับประทาน เพนิซิลลินจีในรูปแบบรับประทานเป็นชนิดที่ไม่ได้ปรับสภาพด้วยบัฟเฟอร์ (Unbuffered penicillin G) ซึ่งเคยมีการใช้อยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกา จะไม่ทนต่อการทำลายของกรดในกระเพาะอาหาร สำหรับเพนิซิลลินจีที่ถูกปรับสภาพด้วยบัฟเฟอร์ แนะนำให้รับประทานก่อนอาหารเพื่อหลีกเลี่ยงการจับของยากับอาหาร แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าเพนิซิลลินจีจับกับอาหารอย่างถาวรหรือไม่ ในขณะที่กรดในกระเพาะอาหารทำให้ฤทธิ์ของเพนิซิลลินจีลดลง<sup>1</sup>

## เวลาอาหารกับการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติ และยาปฏิชีวนะที่ได้จากการสังเคราะห์อื่นที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกัน

ยาแอมพิซิลลินแบบรับประทานถูกดูดซึมประมาณร้อยละ 50 มีค่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อต่อเชื้อกรู๊ปเอปีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส และสเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์ (*Streptococcus viridans* หรือ *S. viridians*) เป็น 0.02 มิลลิกรัม/ลิตร (มก/ล) และ 0.05 มก/ล ตามลำดับ และถูกดูดซึมได้น้อยกว่าเพนิเคิลเพนวีเคิลที่ถูกดูดซึมประมาณร้อยละ 60 และร้อยละ 32 ของยาแต่ละมื้อถูกขับออกทางอุจจาระ<sup>2</sup> อะม็อกซิซิลลินมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างเหมือนแอมพิซิลลิน แต่ถูกดูดซึมได้ดีกว่า คือดูดซึมได้ร้อยละ 75-90<sup>9</sup>

ยาเพนิซิลลินถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและถูกขจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วเช่นกัน<sup>1</sup> โดยเป็นไปตามกฎการกำจัดแบบอันดับที่หนึ่ง (First order kinetic)<sup>5</sup> คือปริมาณของยาที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายต่อหน่วยเวลา ขึ้นอยู่กับปริมาณของยา (หรือความเข้มข้น) ในร่างกาย ณ เวลานั้นอาจใช้อธิบายถึงผลของยาที่ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อให้ร่วมกับอาหาร<sup>17,18</sup> กล่าวคือระดับยาในเลือดของเพนิเคิลจะขึ้นสูงสุดประมาณ 0.5 -1 ชั่วโมง แต่สำหรับอะม็อกซิซิลลิน ระดับยาดังกล่าวจะขึ้นสูงสุดในเวลาประมาณ 1-2 ชั่วโมง<sup>2,8,9</sup> แต่ถ้าเพนิเคิลรับประทานพร้อมอาหาร ระดับยาสูงสุดในเลือด (peak plasma concentrations) จะขึ้นสูงสุดช้าออกไปอีก ซึ่งเป็นไปได้ว่าเกิดจากการที่เพนิเคิลจับกับอาหารแบบชั่วคราว คือยาที่จับกับอาหารจะค่อย ๆ ปล่อยออกมา ผลคือเพนิเคิลเมื่อรับประทานพร้อมอาหาร ระดับยาสูงสุดในเลือดจะขึ้นถึงระดับสูงสุดช้ากว่าอะม็อกซิซิลลิน 0.5 ชั่วโมง นั่นคือยาเพนิเคิลออกฤทธิ์ในร่างกายนานขึ้นอย่างน้อย 0.5 ชั่วโมง<sup>17,23</sup>

ในการป้องกันขั้นต้น (Primary prevention) ในกรณีของไข้รูมาติก (Acute rheumatic fever: ARF) ซึ่งคือการรักษาโรคคออักเสบเพื่อป้องกันการเกิดไข้รูมาติก ในเด็กหรือในผู้ใหญ่ที่เคยมีประวัติเป็นโรคไข้รูมาติก ยาที่ใช้รักษาไม่จำเป็นจะต้องออกฤทธิ์เร็วมาก เนื่องจากเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจะหยุดรับประทานยาก่อนกำหนด 10 วัน ซึ่งเป็นเวลาจำเป็นให้ยาในการป้องกันโรคไข้รูมาติก<sup>10</sup> ถึงแม้ว่าเวลาที่ระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคได้ (Minimum Effective Concentration: MEC) ของทั้งเพนิเคิลและอะม็อกซิซิลลินจะใกล้เคียงกัน เนื่องจากความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของเพนิเคิลสำหรับสเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์และกรู๊ปเอปีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส ต่ำกว่าอะม็อกซิซิลลินเป็น 5 และ 2 เท่า ตามลำดับ<sup>3</sup> และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเพนิเคิลที่รับประทานพร้อมอาหารกับแอมพิซิลลิน

รับประทานก่อนอาหาร เพนิเคิลที่รับประทานพร้อมอาหารจะได้ระดับยาถึงเวลาที่ระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคเร็วกว่าแอมพิซิลลินรับประทานก่อนอาหาร อย่างไรก็ตาม ระดับแอมพิซิลลินยังเพียงพอสำหรับรักษาการติดเชื้อกรู๊ปเอปีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส<sup>2,6</sup>

สำหรับการป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจ (Subacute bacterial endocarditis: SBE) จากการทำหัตถการในช่องปาก ระดับยาในเลือดของเพนิเคิลต้องมีระดับสูงกว่าระดับยาในการรักษาทั่วไป โดยที่ความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของเพนิเคิลต่อสเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์ต่ำกว่าอะม็อกซิซิลลิน 5 เท่า<sup>3</sup> ในปี พ.ศ. 2527 สมาคมหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (The American Heart Association: AHA) แนะนำให้บริหารเพนิเคิลเป็น 2 มื้อ (dose) สำหรับการป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจคือให้รับประทานเพนิเคิล 2 กรัม ก่อนทำฟัน 1 ชั่วโมง และให้อีก 1 กรัม หลังจากยาเมื่อแรก 6 ชั่วโมง<sup>19</sup> การที่รับประทานเพนิเคิลพร้อมอาหารหรือทันทีหลังอาหาร ยายังคงออกฤทธิ์เร็วเท่ากับอะม็อกซิซิลลิน เนื่องจากระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคจะขึ้นถึงเร็วพอ ๆ กัน<sup>17,20-22</sup> และยังสามารถยืดระยะเวลาครึ่งชีวิต (half life ซึ่งหมายถึงระยะเวลาที่ต้องการในการลดระดับยาในเลือดลดลงครึ่งหนึ่ง) ของยาเพนิเคิลในร่างกายโดยยาถูกขับถ่ายจากร่างกายช้าลง<sup>23,24</sup> ซึ่งเป็นเหตุให้งดยาเมื่อที่ 2 ได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบในมนุษย์อย่างชัดเจนว่าแนวทางการรักษาของ สมาคมแพทยโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันมีความแตกต่างกันในแง่ประสิทธิผลการป้องกันการเกิดการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจเป็นอย่างไรมาก<sup>22,24-26</sup>

## เปรียบเทียบข้อมูลระดับยาสูงสุดในเลือดของยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนิซิลลินที่มีฤทธิ์เน้น

เบนซาทีนเพนิซิลลินจี (Benzathine penicillin G: BPG) มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration) นานที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเพนิซิลลินรูปแบบที่ออกฤทธิ์เหมือนกัน ในผู้ใหญ่ถ้าให้เบนซาทีนเพนิซิลลินจี 1.2 ล้านหน่วย (units) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะมีระดับยาในเลือด 0.09 มก/ล ในวันแรก และ 0.02 มก/ล ในวันที่ 14 หลังฉีดยา<sup>1</sup> ค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคสำหรับเชื้อกรู๊ปเอปีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสจะประมาณ 26 วัน เพราะเบนซาทีนเพนิซิลลินจีจะค่อย ๆ ปลดปล่อยจากบริเวณที่ฉีดยาทีละน้อย เนื่องจากยาในรูปแบบนี้มีการปรับสูตรในส่วนของตัวทำละลายยา<sup>1</sup> (vehicle) ทำให้ระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคในเลือด (in vivo) ของเพนิซิลลินจีน้อยกว่า 0.02 มก/ล และเนื่องจากเพนิเคิลมีความเข้มข้นของยาที่สา-

มารถยับยั้งการเจริญของเชื้อมากกว่ายาเพนิซิลลินจีประมาณ 2 เท่า<sup>3</sup> ดังนั้นระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคของยาเพนิโคซานน้อยกว่า 0.04 มก./ล (0.02x2) และเป็นประมาณน้อยกว่า 4 เท่า ของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส (0.01 มก./ล)

## ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

### การแพ้ยา

มีการรายงานเกี่ยวกับผื่นแพ้ยาจากแอมพิซิลลินมากกว่ายาในกลุ่มเพนิซิลลินอื่น ๆ ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ผื่นแพ้ยาดังกล่าวมีรายงานว่าอาจจะเกิดสูงถึงร้อยละ 9 ของผู้ได้รับยา<sup>27</sup> โดยที่อะม็อกซิซิลลินจะเกิดผื่นแพ้ยาประมาณร้อยละ 5<sup>28</sup> ผู้ป่วยที่มีประวัติการมีผื่นแพ้ยาจะมีผลต่อการใช้นั้น ๆ ในครั้งต่อไปของผู้ป่วยได้ มีการประมาณการว่าอาจจะเท่ากับหรือน้อยกว่าร้อยละ 2 ของผู้ป่วยนอกหรือผู้ป่วยในของโรงพยาบาลที่มีการแพ้ยาอย่างแท้จริงต่อยาในกลุ่มเพนิซิลลิน<sup>9,29</sup> และโอกาสที่เกิดผื่นแพ้ยาจะใกล้เคียงกับยาในกลุ่มเซฟฟาโลสปอริน ซึ่งเป็นยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียกว้างกว่ายาในกลุ่มเพนิซิลลินที่ได้จากธรรมชาติ รวมทั้งอาจจะทำให้เกิดการแพ้ยาข้ามกลุ่มระหว่างยาในกลุ่มนี้กับเพนิเคไคได้<sup>30</sup>

อย่างไรก็ตาม การแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลินแบบรับประทานจนถึงขั้นเสียชีวิตนั้นเป็นอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นได้ยาก<sup>1,3,27,29</sup> แต่แพทย์ควรสอบถามผู้ป่วยถึงประวัติการแพ้ยาในกลุ่มเบตาแลกแตม (Beta lactams) ก่อนการสั่งยาในกลุ่มนี้ทุกครั้ง

### ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของยาเพนิซิลลินจีแบบรับประทานและเพนิเคไคที่พบบ่อยคือ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ซึ่งประกอบด้วยอาการปวดเกร็งในช่องท้อง (abdominal cramping) คลื่นไส้ อาเจียน จุกแน่น และท้องเสีย<sup>2</sup> และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างเพนิโคซานกับแอมพิซิลลินเพนิเคไคทำให้เกิดอาการท้องเสียน้อยกว่าแอมพิซิลลินแบบรับประทาน<sup>2</sup> ทั้งนี้เพราะแอมพิซิลลินถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย<sup>2</sup> ทำให้ยาส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อในทางเดินอาหาร<sup>31</sup> ซึ่งเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ยาแอมพิซิลลินชนิดรับประทานไม่มีขายในประเทศไทย<sup>32</sup>

ในขณะที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ราคาของอะม็อกซิซิลลินแบบยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) เท่ากับหรือถูกกว่าเพนิโคซานแบบน้ำเชื่อม<sup>33</sup> (syrup) จึงทำให้เพนิโคซานแบบน้ำเชื่อมไม่นิยมใช้ แต่ในกรณีของเพนิโคซานเม็ดยังคงมีราคาถูกกว่ายา

อะม็อกซิซิลลินชนิดเม็ด<sup>34</sup> ผลของยาที่มีต่อทางเดินอาหารอาจเกิดจากการระคายเคืองเฉพาะที่จากยาในกลุ่มเพนิซิลลิน<sup>1,35</sup> โดยมีหลักฐานที่สนับสนุนจากรายงานที่กล่าวถึง เพนิโคซานทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารมากกว่าร้อยละ 10 ของจำนวนครั้งของการใช้ยา<sup>8,18,35,36</sup> โดยที่โอกาสการเกิดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารของยาในกลุ่มเพนิซิลลินจะพบในเด็กมากกว่าในผู้ใหญ่<sup>2,8</sup> ดังนั้น ถ้าเพนิโคซานสามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือทันทีหลังอาหาร ควรจะทำให้การระคายเคืองต่อทางเดินอาหารลดลง และช่วยให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยา และเป็นเหตุผลที่สนับสนุนให้รับประทานอะม็อกซิซิลลิน คลาวูลานิกแอซิด (amoxicillin/clavulanic acid) หลังอาหาร<sup>27,31</sup>

## ข้อเปรียบเทียบเกี่ยวกับกลิ่นและรสชาติของยา

ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 5-6 ปี ซึ่งไม่สามารถกลืนยาแบบชนิดเม็ดและแคปซูลได้<sup>33,37</sup> กลิ่นและรสชาติของยาถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ผู้ป่วยยอมรับประทานยาตามคำสั่งแพทย์ (compliance)<sup>37</sup> เช่น อะม็อกซิซิลลินและอะม็อกซิซิลลิน คลาวูลานาเท (amoxicillin/clavulanate) ซึ่งเป็นอะม็อกซิซิลลินผสมกับสารต้านเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการดื้อยาซึ่งแบคทีเรียบางชนิดมีการสร้างเอนไซม์นี้ ยาน้ำที่อยู่ในรูปแบบของเหลว (liquid formulations) จะมีรสขมหลังจากรับประทาน<sup>37</sup> แต่ยาทั้งอะม็อกซิซิลลินและอะม็อกซิซิลลิน คลาวูลานาเท มีการแต่งกลิ่นและรส ทำให้น่ารับประทานมากกว่ายาเพนิโคซานน้ำใส (solution) แต่สำหรับเพนิโคซานยาน้ำแขวนตะกอน<sup>33,36</sup> อาจจะมีรสชาติไม่ขมเท่ากับยาเซฟฟูลอกซิม อาซีทิล (Cefluroxime axetil) ซึ่งเป็นยาเซฟฟาโลสปอริน (cephalosporin) รุ่นที่ 2 (second generation) ที่ให้โดยการบดยาเม็ดเป็นผง (crushed tablets) หรือใช้ในรูปยาแขวนตะกอน<sup>38</sup>

## การยอมรับในการใช้ยาของผู้ป่วยต่อยาในกลุ่มเพนิซิลลินเพื่อการรักษาการติดเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส และโรคไขุมดิก

เป็นการยากที่จะวินิจฉัยแยกโรคที่เกิดจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสกับโรคที่เกิดจากการติดเชื้ออื่น ๆ บริเวณลำคอ<sup>1,6,39,40,41</sup> ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บคอเพราะเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสและรักษาด้วยยาเพนิโคซานแล้วยังคงมีอาการอยู่ (persistent) การติดเชื้อที่คอหรือทอนซิลที่เกิดจากสแตฟีโลคอคคัส ออเรียส (*Staphylococcus aureus*: S.aureus) เดียว ๆ หรือร่วมกับเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสในการก่อโรค<sup>42</sup> (co-colonizing) ซึ่งเป็นเชื้อที่เกิดขึ้นได้เช่นเดียวกันในเด็กอาจอธิบายการใช้ยาไม่ได้ผลดังกล่าวโดยทฤษฎีเชื้อก่อโรค

ร่วม (copathogenicity theory) คือการที่โรคดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำ (recurrent) อาจเกิดจากเชื้อสแตฟิโลคอคคัส ออเรียส เชื้อแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจนบางชนิด และเชื้อเอชอินฟลูเอนซา (*H. influenza*) เกิดร่วมกับกรู๊ปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสทำให้เกิดการติดเชื้อรักษาด้วยยาเพนนิซิลิน อย่างไรก็ตาม ทฤษฎีนี้ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่<sup>1,6,10,43,44</sup> ในผู้ป่วยเด็กบางกลุ่มซึ่งเป็นโรคอินเฟกเชียส โมโนนิวคลีโอซิส (Infectious Mononucleosis: IM) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อเอ็บสไตน์บาร์ไวรัส (Ebstein barr virus) ถ้าผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยากลุ่มอะมิโนเพนิซิลิน จะทำให้เกิดผื่นแมคคิวโลแพพูลาร์ (macula papular eruptions) ได้ถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคอินเฟกเชียส โมโนนิวคลีโอซิส<sup>18</sup> ซึ่งมีผลเสียต่อการยอมรับในการใช้ยาของผู้ป่วย<sup>10</sup>

ในประเทศไทย การวินิจฉัยแยกโรคระหว่างคอและทอนซิลอักเสบที่มีสาเหตุจากกรู๊ปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสออกจากเชื้อโรคอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดอาการเจ็บคอ โดยใช้การวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิก (sign and symptoms) เท่านั้น เนื่องจากข้อจำกัดด้านทรัพยากร<sup>42</sup> อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกดังกล่าวอาจช่วยลดการจ่ายยาปฏิชีวนะเกินจำเป็นในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบริเวณลำคอ<sup>18,42,45</sup> สำหรับประเทศกำลังพัฒนา เช่น ประเทศไทย การป้องกันโรคไข้รูมาติก ยังเป็นสิ่งที่จำเป็น โดยเฉพาะในเด็กอายุ 5-15 ปี<sup>6,45</sup> และในขณะนี้มีการพิจารณาถึงแนวทางที่เน้นการป้องกันโรคไข้รูมาติกแบบเบื้องต้นได้และสามารถรับประทานครบถ้วน เพื่อป้องกันการเกิดโรคไข้รูมาติกซ้ำ<sup>2,46</sup> แต่ผู้ป่วยอาจไม่สามารถรับประทานครบถ้วนได้ตามที่แพทย์สั่ง ถึงแม้การฉีดเบนซาทีนเพนิซิลินจะเข้ากล้ามเนื้อจะสามารถหลีกเลี่ยงปัญหาเรื่องผู้ป่วยไม่รับประทานครบถ้วนตามแพทย์สั่ง แต่การฉีดเบนซาทีนเพนิซิลินจะทำให้ปวดบริเวณที่ฉีดยา และมีรายงานถึงการเกิดภาวะช็อค (anaphylactic shock) ซึ่งเกิดกับเบนซาทีนเพนิซิลินจีแบบฉีดมากกว่าเพนิซิลินแบบรับประทาน<sup>29</sup>

### การประยุกต์หลักการเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในทางคลินิก

ยากลุ่มเบตาแลกแตม รวมทั้งเพนนิเคอจะแตกต่างกับยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (Aminoglycosides) คือประสิทธิภาพของยาจะไม่ขึ้นกับระดับยาสูง ๆ ในเลือด กล่าวคือ ยากลุ่มเบตาแลกแตมถ้าระดับยาสูงมากกว่า 4-10 เท่าของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ สำหรับแบคทีเรียที่ไม่ดีดียวจะไม่ช่วยให้การตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ<sup>18,47</sup> กลไกการออกฤทธิ์ของเพนนิเคอขึ้นอยู่กับระยะเวลาสูง

สุดที่ระดับยาในกระแสเลือดยังคงอยู่สูงกว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียแต่ละชนิด<sup>18,47</sup> และควรให้ยาเพนนิเคอในระยะเวลาระหว่างมื้อยาที่ค่อนข้างถี่ เช่น ทุก ๆ 4-5 เท่าของเวลาครึ่งชีวิต<sup>48</sup> ดังนั้น ในกรณีที่เวลาครึ่งชีวิตของเพนนิเคอเป็น 1 ชั่วโมง<sup>48</sup> ควรให้ยาทุก 5 ชั่วโมง หรือน้อยกว่า เพื่อให้ได้ระดับยาที่เพียงพอต่อการรักษา ในกรณีของการให้ยารวันละ 3 ครั้ง หรือทุก 8 ชั่วโมง ไม่สามารถอธิบายได้ทั้งหมดด้วยระยะเวลาที่ยาวคงมีฤทธิ์ในการกดการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย แต่อธิบายในเทอมของผลที่ยังคงมีต่อเชื้อหลังจากหยุดยาหรือเมื่อระดับยาดำกว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (Postantibiotic effect: PAE คือความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเชื้อหลังจากระดับยาดำกว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ) เพราะเกิดสภาวะที่ยาจะมีระดับยาดำกว่าระดับที่ให้ผลในการรักษา เนื่องจากความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเชื้อหลังจากระดับยาดำกว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของเพนนิเคอสำหรับกรู๊ปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสจะไม่เกิน 2.0 – 2.5 ชั่วโมง<sup>49</sup> Craig ทำการศึกษาพบว่า เมื่อกำหนดให้ค่าของช่วงเวลาระหว่างมื้อยาเป็นค่าประมาณเป็นร้อยละของระยะเวลาระหว่างมื้อยาที่ระดับในเลือดของยาปฏิชีวนะในขณะที่มีระดับน้อยกว่าค่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อสำหรับเพนิซิลินมีค่าประมาณของช่วงเวลาระหว่างมื้อยาร้อยละ 60<sup>47</sup> เป็น 4.8 ชั่วโมง (ร้อยละ 60 ของ 8 ชั่วโมง) ถ้าหลักการทั้งสองคือ หลักการจากค่าร้อยละ 60 ของช่วงเวลาระหว่างมื้อยาในขณะที่มีระดับน้อยกว่าค่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อกับหลักการความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเชื้อหลังจากระดับยาดำกว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ (2.5 ชั่วโมง) ถูกต้อง ค่าความแตกต่าง 2.3 ชั่วโมง ระหว่างเวลา 4.8 ชั่วโมง และ 2.5 ชั่วโมง อาจจำเป็นต้องมีค่าอธิบายเพิ่มเติม เช่นเดียวกับความแตกต่าง 0.5 ชั่วโมง ที่ยังต้องการคำอธิบายเพิ่มเติม กล่าวคือ ค่า 0.5 ชั่วโมง เป็นความแตกต่างระหว่างตัวเลขที่ได้จากหลักการเก่าซึ่งมีค่าเท่ากับ 3 ชั่วโมง (5 ชั่วโมง ลบจาก 8 ชั่วโมง) และค่าความสามารถในการยับยั้งการเจริญของเชื้อหลังจากระดับยาดำกว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อสูงสุดของเพนนิเคอ (2.5 ชั่วโมง)<sup>49</sup>

เนื่องจากอาหารลดอัตราเร็วของการผ่านของยาเพนนิเคอจากกระเพาะไปสู่ลำไส้เล็ก<sup>50</sup> (gastric emptying rate) ซึ่งเป็นบริเวณสำคัญที่สุดของการดูดซึมยาเพนนิเคอทำให้ส่วนผสมของอาหารและยาจะยังคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานานกว่า

ขณะที่ไม่มีอาหารในกระเพาะ ถึงแม้ว่าอาหารจะมีผลให้ระดับยาสูงสุดในเลือดขึ้นสูงสุดช้าลง (food delaying effect) และอาจจะทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดต่ำลง<sup>2,50,51</sup> ปรากฏการณ์ระดับยาสูงสุดในเลือดช้าลง อาจจะเป็นประโยชน์กับยาครั้งชีวิตสั้น เช่น เพนิวีเค ความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเพนิวีเคต่อเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส (0.01 มก./ล) ยาเพนิวีเคขนาด 250 มก. ทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือด 2.5 มก./ล ซึ่งมากกว่า 200 เท่าของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ<sup>3</sup> ตามที่เคยมีรายงานอาหารจะทำให้ระดับยา เพนิวีเคในเลือดลดลงอย่างมากที่สุด 3 เท่า<sup>20</sup> ซึ่งอาจจะชดเชยได้ด้วยระดับยาที่สูงมากดังกล่าว<sup>52</sup> และระดับยาในเลือดจะอยู่ในระดับที่รักษาโรคของยาที่สูงเหนือความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ<sup>53</sup> นานกว่าการรับประทานยาจะต้องว่างอันน่าจะทำให้ประสิทธิผลในการรักษาดีกว่าผลเสียของการลดลงของระดับยาในกระแสเลือดซึ่งจะค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ

#### การให้ยาชนิดรับประทานด้วยระยะห่างระหว่างมื้อยาแบบอื่น ๆ

เพนิวีเคอาจให้โดยการรับประทานขนาด 250-500 มก ทุก 12 ชั่วโมง ได้โดยเป็นขนาดที่เหมาะสมในการรักษาโรคคออักเสบที่มีสาเหตุมาจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส<sup>46,54</sup> ส่วน โรคไข้รูมาติกเป็นโรคที่มีความรุนแรงยังมีการใช้เพนิวีเค ทุก 12 ชั่วโมง (BID)<sup>1,43,55</sup> ในการรักษา ในกรณีที่ใช้เพนิวีเควันละ 3 ครั้ง (TID) ในการรักษาโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสเพื่อชดเชยยามื้อกลางวันซึ่งผู้ป่วยมักจะลืมรับประทาน ดังจะเห็นได้จากบางรายงานที่ใช้เพนิวีเค 500 มก. ทุก ๆ 8 ชั่วโมง<sup>56</sup>

เพนิวีเคขนาด 250-500 มก วันละ 4 ครั้ง (QID) เป็นขนาดที่ใช้แนะนำในทางทันตกรรม<sup>13,48</sup> วิธีการให้ยาวันละ 4 ครั้ง เพื่อชดเชยในกรณีผู้ป่วยลืมรับประทานยามื้อกลางวัน แต่ถ้าเพนิวีเครับประทานวันละ 3 ครั้ง (TID) ดังที่มีการกำหนดโดยผู้เชี่ยวชาญ อาจจะช่วยในเรื่องความสะดวกของผู้ป่วยในการรับประทานยา<sup>35,57</sup> ในกรณีการรักษาโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสโดยเปลี่ยนจากการให้ยาวันละ 4 ครั้งเป็นวันละ 3 ครั้งด้วยเหตุผลในทำนองเดียวกัน<sup>58-60</sup>

การลดจำนวนมื้อยาเพนิวีเคสำหรับโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสซึ่งกำหนดโดยทั้งสมาคมแพทยโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกา คณะกรรมการเกี่ยวกับโรคติดเชื้อของวิทยาลัยกุมารแพทย์ของอเมริกา (American Academy

of Pediatrics: AAP) พ.ศ. 2549<sup>6</sup> และสมาคมโรคติดเชื้อของอเมริกา (Infectious Disease Society of America: IDSA) พ.ศ. 2545<sup>45,61</sup> จะช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายโดยเฉพาะในกรณีการให้ยาวันละ 2 ครั้ง ซึ่งสนับสนุนวิธีการให้ยาหลังอาหารของเพนิวีเค ถ้าประยุกต์มาจากการคำนวณด้วย หลักเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์เพื่อให้ยาแบบ วันละ 3 ครั้งของเพนิวีเคในโรคคออักเสบจากเชื้อกรุปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส การให้ยา 125 มก. วันละ 4 ครั้ง หรือ 250 มก.วันละ 3 ครั้งสามารถชดเชยในกรณีที่เด็กมีน้ำหนักมากหรือผู้ใหญ่ ดังที่มีกำหนดไว้ในข้อแนะนำกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ.2539 และในตำราวิชาการและวารสารต่าง ๆ<sup>39,60,62</sup> การให้ยาเพนิวีเค 250 มก. วันละ 3 ครั้ง น่าจะมีผลในการรักษาเท่ากับการให้ยา 500 มก. ทุก 12 ชั่วโมง และเพนิวีเค 125 มก. วันละ 3 ครั้ง น่าจะมีประสิทธิภาพพอ ๆ กับเพนิวีเค 250 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ในข้อแนะนำของสมาคมหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา<sup>46,61</sup> ถ้าคำนวณจากหลักเภสัชจลนศาสตร์ กล่าวคือ ระยะระหว่างเวลาที่นานขึ้นสามารถชดเชยได้ด้วยการเพิ่มปริมาณยาต่อมื้อ เช่น แต่ละมื้อของยาที่รับประทาน 12 ชั่วโมง น่าจะประมาณเท่ากับแต่ละมื้อของยาที่รับประทาน วันละ 3 ครั้งx1.5 (12 หารด้วย 8) ดังสมการ<sup>5</sup>

$$\text{Oral Dose} = \frac{C_{p_{av}} \times CL \times T}{F}$$

ในเมื่อ  $C_{p_{av}}$  = ค่าเฉลี่ยของระดับยาในกระแสเลือด,  
 $CL$  = การขจัดยาออกจากร่างกายโดยรวม  
 $F$  = สัดส่วนการดูดซึมของยาแต่ละมื้อ,  
 $T$  = ระยะเวลาระหว่างมื้อยา (dosing interval)

#### ทบทวนการใช้เพนิวีเคจากเอกสารและวารสารทางการแพทย์รวมทั้งคำแนะนำของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญทางแพทย์

##### เปรียบเทียบเพนิวีเคกับเพนิวีแอซิด (Pen V acid)

ข้อแนะนำส่วนมากแนะนำให้รับประทานเพนิวีแอซิดพร้อมอาหาร หรือภายใน 1-2 ชั่วโมง<sup>12,50,51</sup> หลังอาหาร แสดงถึงว่าอาหารไม่รบกวนต่อการดูดซึมเพนิวีแอซิด แต่ในปัจจุบันเพนิวีแอซิดเป็นยาที่ไม่จำเป็นในทุกประเทศ<sup>34,62</sup> เนื่องจากเพนิวีแอซิดมีอัตราในการดูดซึมช้ากว่าเพนิวีเคและปริมาณการดูดซึมของเพนิวีแอซิดต่ำกว่าเพนิวีเคเพียงเล็กน้อย ทั้งนี้เพนิวีแอซิดเป็นยาที่ยังคงจัดอยู่ในโมโนกราฟของฟาร์มาโคเปียของสหรัฐอเมริกา (US Pharmacopeia)<sup>63</sup> นอกจากนี้การมีหลักฐานซึ่งสนับสนุนว่าเพนิวีแอซิดรับประทานหลังอาหารยังคงให้ผลในการรักษาทางคลินิก

ได้เหมือนกับผลที่ได้จากการรับประทานเพนิซิเค ก่อนอาหาร<sup>12,50,51</sup> ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าอาหารมีผลต่อการดูดซึมเพนิซิเคอย่างชัดเจน เพนิซิเคเนื่องจากเพนิซิเคจะเปลี่ยนเป็นเพนิซิเคได้ในสภาพกรดที่เกิดจากการกระตุ้นของอาหารในกระเพาะ<sup>50,64</sup>

## บทวิจารณ์

มีการศึกษาเป็นจำนวนมากเพื่อให้มีการใช้เพนิซิลินวีโฟ-แตสเซียมอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาร่วมกับมื้ออาหาร โดย Mc. Cracken ได้ตีพิมพ์รายงานในปี พ.ศ. 2547<sup>30</sup> ว่ายาเพนิซิเคสามารถให้รับประทานโดยไม่ต้องคำนึงถึงการถูกรบกวนจากอาหาร และยังเป็นที่ยืนยันในทางการแพทย์ว่าเพนิซิเค สามารถให้กับอาหารได้<sup>65-68</sup>

มีหลักฐานที่เป็นที่ยอมรับที่สนับสนุนการใช้ยาเพนิซิลิน คือ คณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration: US-FDA) แนะนำให้ใช้เพนิซิเคในขนาด 500 มก. วันละสองครั้งเป็นเวลา 10 วัน ในการรักษาคออักเสบจากเชื้อกรู๊ปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส<sup>2</sup> และเป็นคำแนะนำเช่นเดียวกันกับแฮริสันอินเตอร์นัลเมดิซิน (Harrison's Internal Medicine) ปี พ.ศ. 2548<sup>59</sup> และในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 15 ปี และไม่เคยมีประวัติเป็นโรคไข้วมาติก จึงมีความเป็นไปได้ค่อนข้างน้อยที่จะเกิดโรคไข้วมาติก หลังจากเป็นคออักเสบจากเชื้อกรู๊ปเอบีตาฮีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส<sup>2</sup> อีกทั้งโรคดังกล่าวในผู้ใหญ่ไม่น่าจะรุนแรงเท่าในเด็กเล็ก ดังจะเห็นได้จากบางการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้เพนิซิเคระยะสั้นเพียง 5-7 วัน สามารถรักษาโรคดังกล่าวได้ โดยผู้ป่วยส่วนมากจะอาการดีขึ้นมากภายใน 5 วัน และหายเป็นปกติในระยะเวลาต่อมา<sup>69,70</sup> อย่างไรก็ตาม มีความเป็นไปได้ว่าการให้ยาดังกล่าวทุก 12 ชั่วโมงจะได้รับการยอมรับมากขึ้น

ในทางทันตกรรมและตำราเกี่ยวกับยาต่าง ๆ มีคำแนะนำให้ใช้เพนิซิเคทุก 8 ชั่วโมง หรือวันละ 3 ครั้ง<sup>2,35,43,71</sup> ส่วนขนาด 500 มก. ทุก 6 ชั่วโมง สำหรับผู้ใหญ่ นั้นอาจเผื่อกรณีผู้ป่วยลิ้มรับประทานยา ในกรณีการติดเชื้อชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ถ้าเพนิซิเคสามารถรับประทานหลังอาหารวันละ 3 ครั้ง ซึ่งสอดคล้องกับข้อแนะนำของคณะกรรมการเกี่ยวกับยาทางทันตกรรมของสหรัฐอเมริกา ปี พ.ศ. 2527 (Accepted Dental Therapeutics 1984) ว่าอาหารมีผลรบกวนต่อการดูดซึมยาเพนิซิเคเพียงเล็กน้อย<sup>72</sup> และในขณะที่มีการติดเชื้อและมีการอักเสบเพนิซิเค น่าจะเข้าสู่บริเวณที่ติดเชื้อได้เพียงพอ โดยพิจารณาจากระดับยาในเลือด<sup>47,72</sup> สำหรับในกรณีที่บริเวณที่ติดเชื้อมีหนองจำนวนมากหรือ

การติดเชื้อที่รุนแรงมากขึ้น อาจต้องเพิ่มขนาดยาเพนิซิเคหรืออาจต้องให้ยาดังกล่าวร่วมกับยาด้านเชื้อที่ไม่พึ่งออกซิเจน (anti-anaerobic drug) เช่น เมโทรนิดาโซล (metronidazole)<sup>13</sup> ในกรณีการติดเชื้อทางทันตกรรม (odontogenic infections) ฤทธิ์ของออกซิเจนจำเป็นจะต้องมีเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ เป็นเชื้อที่ใช้ ออกซิเจนเพื่อทำให้เกิดสภาพที่พอเหมาะในการที่เชื้อแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจนจะก่อโรคได้ ถ้าสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ไม่ได้อย่าเพนิซิลินวีเคและผู้ป่วยไม่ได้มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ การฆ่าเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์และเชื้อแบคทีเรียไม่พึ่งออกซิเจนบางตัว เช่น เปปโตสเตรปโตคอคคัส (peptostreptococcus) น่าจะเพียงพอ

ในตารางเกี่ยวกับยาด้านจุลชีพสำหรับผู้ป่วยทารก (beyond new born period) ในเรดบุ๊กปี พ.ศ. 2549 (Red Book 2006) ระบุว่าเพนิซิเคควรรับประทานเมื่อท้องว่าง<sup>73</sup> เหตุผลคือเพื่อให้แนวทางการใช้ยาในกรณีทั่วไป (ไม่เจาะจงเฉพาะโรค) สำหรับภาวะต่าง ๆ หรือสำหรับทุกโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาดังกล่าว เช่น ในกรณีที่แพทย์ต้องการเปลี่ยนจากยาเพนิซิลินจีชนิดฉีดมาเป็นชนิดรับประทานแต่เนิ่น ๆ (switch therapy) ในบางโรค เช่น แอกติโนมัยโคซิส (actinomycosis) ซึ่งอาจต้องการระดับยาในเลือดที่ค่อนข้างสูงหรือต้องให้ยาค่อนข้างบ่อยในแต่ละวัน แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าในตารางดังกล่าวกลับไม่เน้นให้รับประทานยาบัพเฟอร์เพนิซิลินจี ในขณะที่ท้องว่าง ทั้ง ๆ ที่ยาดังกล่าวนั้นน่าจะดีกว่าเพนิซิเคในแง่ปฏิกิริยาระหว่างยากับอาหาร<sup>73</sup> และในตำราทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับการรักษาโรคปี พ.ศ. 2549 (Pharmacological basis of therapeutics of 2006) แนะนำถึงการใช้เพนิซิเคในโรคต่าง ๆ ที่เป็นข้อบ่งชี้ของยาให้มากที่สุด<sup>1</sup> และรวมถึงภาวะหรือโรคที่ไม่ค่อยพบในปัจจุบัน เช่น ไข้ดำแดง<sup>41</sup> (scarlet fever) เป็นต้น

ในผู้ป่วยไข้ดำแดงที่เป็นผื่นสการ์เลต อาจจำเป็นที่แพทย์จะต้องให้ยาเพนิซิเควันละ 4 ครั้งแต่ตำราดังกล่าวไม่ได้ระบุว่าเพนิซิเคเป็นยาที่ต้องรับประทานก่อนอาหาร แต่ระบุให้รับประทานบัพเฟอร์เพนิซิลินจีก่อนอาหาร<sup>1</sup> ในทางทันตกรรม การกำหนดให้ใช้เพนิซิเค 500 มก. วันละ 4 มื้อ ก่อนอาหาร หวังครอบคลุมเชื้อหรือภาวะต่าง ๆ ในการรักษาให้ครบถ้วนเช่นกัน มีผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มแนะนำว่ายาในกลุ่มเพนิซิลินซึ่งรวมถึงอะมอคซิซิลลินถูกรบกวนโดยอาหารในการดูดซึม ในปี พ.ศ. 2525 เวลลิง (Welling) และ ซี (Tse) ถือว่าอะมอคซิซิลลินเหมือนกับเพนิซิเคในแง่ดังกล่าว คือ ถูกรบกวนโดยอาหาร<sup>51</sup> และในปี พ.ศ. 2551 สมาคมเภสัชกรของสหรัฐอเมริกา (American Society of Health System Pharmacist) และบัญชียาสำหรับโรงพยาบาล (AHFS) ได้เน้นผลเสีย

ของอาหารที่มีต่ออะมอคซิซิลลินเช่นกัน แต่อาหารจะไม่มีผลต่อพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the concentration time curve: AUC คือ ปริมาณยาที่มีการดูดซึมในช่วงเวลาหนึ่ง) ของยาดังกล่าว<sup>2</sup> แต่ในหนังสือแฮริสันอินเตอร์นัลเมดิซิน พ.ศ. 2548 ไม่ได้ระบุว่าเพนิซิลลินการดูดซึมโดยอาหารใด ๆ เลย<sup>59</sup>

สำหรับในประเทศอังกฤษตำรับยาแห่งชาติของอังกฤษสำหรับเด็ก (British National Formulary Pediatrics: BNF) ปี พ.ศ. 2549 ไม่เน้นการรับประทานเพนิซิลลินก่อนอาหาร<sup>34</sup> เช่นเดียวกันกับการศึกษาที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (US Center for Disease Control and Prevention) มีส่วนร่วมในการศึกษา<sup>74</sup> และอีกอย่างน้อย 5 การศึกษาแบบสุ่ม (randomized studies) เรื่องเพนิซิลลินหรือเพนิซิลลินในโรคคอและทอนซิลอักเสบจากเชื้อกรู๊ปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัส<sup>70,75-78</sup> และยังมีการศึกษาอื่น ๆ ในด้านทันตกรรม<sup>79-83</sup> ที่ไม่ได้ระบุถึงการให้รับประทานยาดังกล่าวก่อนอาหาร อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่มหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด ใน พ.ศ. 2503 โดย Mc Carthy และคณะ<sup>84</sup> ซึ่ง US-FDA มีส่วนร่วมในการศึกษา พบว่าปฏิกิริยาระหว่างยาเพนิซิลลินกับอาหารไม่มีผลที่สำคัญต่อฤทธิ์ของยา มีบางการศึกษาที่ระบุชัดเจนในวัสดุและวิธีการศึกษาทั้งในเด็กและในผู้ใหญ่<sup>85,86</sup> ว่าการให้ยาดังกล่าวไม่จำเป็นต้องระวังเรื่องรับประทานก่อนหรือหลังอาหาร ทั้งนี้ สถาบันสุขภาพแห่งชาติอเมริกา (National Institute of Health: NIH) สนับสนุนว่าไม่จำเป็นต้องคำนึงถึงเรื่องมื้ออาหารดังกล่าวเช่นกัน<sup>86</sup> รวมถึงจากหลักการหรือแนวคิดที่ว่า การดูดซึมของยาในเด็กกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคคออักเสบจากเชื้อกรู๊ปเอบีตาอีโมไลติก สเตรปโตคอคคัสให้หลักการทั่วไปเหมือนกับในผู้ใหญ่<sup>87</sup> ซึ่งอาจเป็นคำตอบของคำถามที่ว่า “มีการศึกษาในมนุษย์เกี่ยวกับการใช้ยาเพนิซิลลินหลังอาหารบ้างหรือยัง?”

สำหรับกรณีรสชาติยาน้ำแขวนตะกอนของเพนิซิลลินอาจด้อยกว่ายาน้ำแขวนตะกอนของอะมอคซิซิลลิน แต่ในเด็กอายุ 6 ขวบ ซึ่งมีโอกาสเสี่ยงต่อโรคฟันผุ อาจแนะนำให้ผู้ปกครองให้เด็กทดลองรับประทานยารสชาติเพนิซิลลิน เพื่อไม่ทำให้เกิดฟันผุจากการใช้ยาเพนิซิลลินน้ำแขวนตะกอน เพื่อการป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจจากการทำหัตถการทางด้านทันตกรรมนั้น ในปี พ.ศ. 2550 สมาคมแพทย์โรคหัวใจของสหรัฐอเมริกาและสมาคมเคมีบำบัดและยาด้านจุลชีพของอังกฤษ<sup>25,26</sup> (British Society of Antimicrobial and Chemotherapy: BSAC) ปี พ.ศ. 2549 กำหนดให้ลดการใช้ยาปฏิชีวนะหรือยาด้านจุลชีพในการป้องกันโรคดังกล่าว โดยมีเหตุผลว่าโอกาสเสี่ยงจากการติดเชื้อจากหัตถการ

ด้านทันตกรรมจะพอ ๆ กันกับการติดเชื้อในชีวิตประจำวันของประชาชนทั่วไปและเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อดังกล่าว คือ สเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์เป็นเชื้อแบคทีเรียที่มีอยู่ประจำในช่องปาก (normal flora) ของผู้ป่วยนั้น ๆ เอง แต่เนื่องจากจะเป็นการเปลี่ยนแปลงที่บุคคลกรหลาย ๆ ท่านอาจยังไม่พร้อมที่จะเปลี่ยนแปลงตาม ถึงแม้ว่าจะมีการเตือนเป็นระยะ ๆ แล้วก็ตาม คณะผู้จัดทำแนวทางการป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจดังกล่าวจึงประนีประนอมให้ใช้ยาต้านจุลชีพเฉพาะในกรณีกลุ่มเสี่ยงสูง (high risk group) เช่น ผู้ที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม เป็นต้น แต่แนวทางการดังกล่าวเน้นให้มีการให้ยาในกรณีอื่น ๆ ของการทำหัตถการทางทันตกรรมเพิ่มขึ้น อาจทำให้ต้องให้ยาป้องกัน ในกรณีการอุดฟันที่มีการกระทำ (manipulation) ที่เหงือก แม้จะไม่ทำให้เลือดออก เป็นต้น ในกรณีของยาเพนิซิลลินรับประทานหลังอาหาร ถ้าจะประยุกต์ใช้เป็นทางเลือกในกรณีผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงปานกลางต่อการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจ เช่น ลิ้นหัวใจรั่ว (mitral valve prolapse) ที่มีเสียงการไหลย้อนทางของเลือดในหัวใจ (murmur) จะช่วยลดความกังวลแก่ทันตแพทย์และผู้ป่วยในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยากลุ่มเพนิซิลลินมาก่อน แล้วจะเปลี่ยนเป็นไม่ให้ยาเลยในกรณีต้องทำหัตถการทางด้านทันตกรรมที่มีข้อบ่งชี้การป้องกันการติดเชื้อที่เยื่อหัวใจ เช่น การถอนฟัน อย่างน้อยที่สุดในช่วงเปลี่ยนผ่านนี้

จากการศึกษาของ Shanson และคณะ<sup>24</sup> ในผู้ป่วยผู้ใหญ่เมื่อพิจารณากราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาเปรียบเทียบกับระหว่างอะมอคซิซิลลินขนาด 2 กรัม รับประทานหลังอาหารกับเพนิซิลลินขนาด 2 กรัม รับประทานหลังอาหาร พบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดของอะมอคซิซิลลินที่เวลา 2 ชั่วโมง คือ 24 มก./ล ในขณะที่ระดับยาของเพนิซิลลินที่เวลาเดียวกันเป็น 8 มก./ล ดังนั้นระดับยาสูงสุดของอะมอคซิซิลลินเทียบกับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของยาอะมอคซิซิลลิน ต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์ที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยาจะเป็น 480 เท่า (24 หารด้วย MIC = 0.05) ในขณะที่ระดับยาในเลือดสูงสุดของเพนิซิลลินรับประทานหลังอาหารที่เวลา 1 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของเพนิซิลลินต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์จะเป็น 1,600 เท่า (16 หารด้วย MIC = 0.01) และที่เวลา 2 ชั่วโมงระดับยาในเลือดของเพนิซิลลินเป็น 800 เท่า ความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเอง ดังนั้น ระดับยาในเลือดของเพนิซิลลินที่เวลา 1 และ 2 ชั่วโมง หลังรับประทาน เทียบกับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริแดนส์จะสูงกว่าระดับยา อะมอคซิซิลลิน

เทียบกับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ สำหรับระยะเวลาในร่างกายของเพนวีเคและอะมอคซิซิลลินนั้น เนื่องจากที่เวลาระหว่าง 4.5 ชั่วโมง ถึง 6 ชั่วโมง (1.5 ชั่วโมง) หลังรับประทานยาระดับยาเพนวีเคในเลือดจะลดลงครึ่งหนึ่งคือ ลดลง จาก 2 มก/ล เหลือ 1 มก/ล และในช่วงเวลาเดียวกันนี้ สำหรับอะมอคซิซิลลิน ระดับยาในเลือดจะลดลงจากประมาณ 10 มก/ล เหลือ 5 มก/ล นั่นคือ ครึ่งชีวิตของเพนวีเคและอะมอคซิซิลลินจะเป็น 1.5 ชั่วโมง เนื่องจาก กราฟดังกล่าวของเพนวีเคไม่ได้แสดงระดับยาที่เวลานานกว่า 6 ชั่วโมง หลังรับประทานยา แต่ถ้าคำนวณจากค่าครึ่งชีวิตของเพนวีเคดังกล่าว พบว่าที่เวลา 7.5 ชั่วโมง (6 ชั่วโมง+1.5 ชั่วโมง) หลังรับประทานยาเพนวีเคจะเหลือประมาณ 0.5 มก/ล และที่เวลา 9 ชั่วโมง (7.5 ชั่วโมง+1.5 ชั่วโมง) หลังรับประทานยา ระดับยาในเลือดของเพนวีเคจะเป็นประมาณ 0.25 มก/ล หรือเป็น 25 เท่าของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ (0.25 หาดด้วย 0.01) ในขณะที่ระดับยาจากกราฟดังกล่าวของอะมอคซิซิลลินที่เวลา 9 ชั่วโมง หลังรับประทานยาจะเป็น 1 มก/ล หรือเป็น 20 เท่าของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ ยังมีการศึกษาของ Dajani และคณะ<sup>88</sup> ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่พบว่า ระดับยาสูงสุดในเลือดของอะมอคซิซิลลิน ขนาด 3 กรัม ที่เวลา 1.5 ชั่วโมง คือ 24.4 มก/ล ซึ่งเป็น 488 เท่าของค่า ความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ (24.4 หาดด้วยความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ = 0.05) และที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยาระดับยาดังกล่าวจะเหลือ 0.2 มก/ล ซึ่งเป็น 4 เท่าของความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ (0.2 หาดด้วย MIC = 0.05) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ แซนสัน และคณะ<sup>24</sup> ที่พบว่าระดับยาในเลือดของเพนวีเคขนาด 2 กรัม รับประทานหลังอาหารเป็น 12 มก/ล ซึ่งเป็น 1,200 เท่าของค่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ (12 หาดด้วย MIC=0.01) และจากการคำนวณระดับยาในเลือดของเพนวีเคที่เวลา 12 ชั่วโมง (9 ชั่วโมง+3 ชั่วโมง ซึ่งเป็น 2 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของเพนวีเคที่คำนวณไว้เดิม คือ 1.5 ชั่วโมง) หลังรับประทานยาได้เป็นประมาณ 0.06 มก/ล (ระดับยาในเลือดที่เวลา 9 ชั่วโมง คือ 0.25 หาดด้วย 4) ซึ่งเป็นประมาณ 6 เท่าของค่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ (0.06 หาดด้วย MIC

= 0.01) พบว่าตั้งแต่เวลา 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา จนถึง 12 ชั่วโมง หลังรับประทานยา เพนวีเครับประทานหลังอาหารไม่ได้ ด้อยกว่าอะมอคซิซิลลินในแง่ ระดับยาในเลือดเทียบกับความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อของตัวเองต่อเชื้อสเตรปโตคอคคัส วิริเดนส์ ประกอบกับหลักการที่ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ในการป้องกันเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบจากแบคทีเรียไม่จำเป็นต้องนานเกิน 6-8 ชั่วโมง<sup>88</sup> ทำให้ยาเพนวีเคขนาด 2 กรัม รับประทานหลังอาหารน่าจะเป็นอีกทางเลือกนอกจากอะมอคซิซิลลินหลังอาหารในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในข้อบ่งชี้สำหรับป้องกันเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ รวมถึงผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคดังกล่าวในผู้ใหญ่และมีความเป็นไปได้ที่จะประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยเด็กบางกลุ่มอายุ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการปรึกษาแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยโดยตรงหรือปฏิบัติตามแนวทางการรักษาของแต่ละสถานพยาบาล

## บทสรุป

เพนวีเคสามารถที่จะให้รับประทานหลังอาหารอย่างน้อย ในโรคบางโรคหรือภาวะบางอย่าง<sup>3,14,30,46, 54,67,89,90</sup> และที่สำคัญ การใช้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อที่แคบที่สุดเฉพาะเจาะจงต่อโรค จะให้ประโยชน์ต่อผู้ป่วยแต่ละคน โดยจะสามารถลดโอกาสที่จะทำให้เกิดเชื้อดื้อยาในระบบบริการสุขภาพซึ่งจะส่งผลดีต่อสังคมโดยรวม<sup>90</sup>

## เอกสารอ้างอิง

- Petri WA Jr. Penicillin, Cephalosporins and other  $\beta$  - lactam antibiotics. In: Bruton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2006. p.1127-54.
- American Society of Health System Pharmacists. Penicillins. In: Mc Evoy GK, editor. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda; 2008. p.298-317.
- Chambers HF. Penicillins. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p. 260-309.
- Poole MD, Fairbanks DNF. Microbiology, infections, and antibiotic therapy. In: Bailey BJ, Johnson JT, Newlands SD, editors. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2006 p. 57-65.
- Roden DM. Principles of Clinical Pharmacology. In: Kasper DL, Fauci

- AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005 p.13-25.
6. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, editor. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p.610-20.
  7. อัจฉรา วัฒนสถานดี, ริสา ชัยสุภรณ์, วรณัฐ เศรษฐภักดีจิต. การใช้ยาการรักษาการติดเชื้อในคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย *ว.ทันต.จุฬาฯ* 2542;22:73-79.
  8. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. *Drug Information Handbook for Dentistry* 11th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp Inc; 2006. p.1134-5.
  9. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 15th ed. Hudson, Ohio: American Pharmaceutical Association and Lexi-Comp Inc; 2007. p.110-15.
  10. Pichichero ME, Hoeger W, Marsocci SM, Murphy AML, Francis AB, Drahalin V. Variables influencing penicillin treatment outcome in streptococcal tonsillopharyngitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:565-70.
  11. Hayden GF, Turner RB, Acute pharyngitis. In: Behrman Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. P.1393-4.
  12. American Society of Hospital Pharmacists. Antiinfective agents: The Penicillins. In: Francke DE, editor. *Hospital Formulary 1965-1966: American Society of Hospital Pharmacists*: Bethesda; 1965;8:2-16
  13. อรสา ไชยกุล, จิรพันธ์ พันธุ์ดิลกร. ยาด้านจุลชีพที่เกี่ยวข้องกับการบำบัดการติดเชื้อของช่องปากและแมกซิลโลเฟเชียล. ใน: จิรพันธ์ พันธุ์ดิลกร, บรรณาธิการ. *การวินิจฉัยและการบำบัดการติดเชื้อสาเหตุจากฟัน*. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: โฮลิสติก แพบลิชชิง จำกัด; 2537. หน้า 231-313.
  14. Amsterdam D. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In: Lorian V, editor. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005. p.61-154.
  15. Wood A JJ. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *New Engl J Med* 1995;984-91.
  16. Wu H, Shi XD, Wang HT, Liu JX. Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:121-3.
  17. Jones WF, Finland M. Blood levels from orally administered penicillin G and V: relation to food intake. *New Engl J Med* 1955;253:754-61.
  18. นลินี อัครโกศล. ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อย. ใน: ความก้าวหน้าในการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพ, พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพมหานคร: ทีพีพรินท์; 2538. หน้า 1-12.
  19. Shulman ST, Ameren DP, Bisno AL, Dajani AS, Durack DT, Gerber MA, et al. Prevention of bacterial endocarditis: A Statement for health professionals: American Heart Association. *Circulation*. 1984;70:1123A-1127A
  20. Kucers A, Mc Bennet N. *The Use of Antibiotics*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1987. p.82-9.
  21. Palatsi I, Kaipainen W. A comparative study of blood concentrations after peroral benzathine (DBED) penicillin V and potassium penicillin V. *Scand J Infect Dis* 1971;3:71-4.
  22. Fleming P, Feigal RJ, Kaplan EL, Liljemark WF, Little JW. The development of penicillin resistant oral streptococci after repeated penicillin prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:440-4.
  23. Drug administration and food [editorial]. *Br Med J* 1979;1:289.
  24. Shanson DC, Cannon P, Wilks M. Amoxycillin compared with penicillin V for the prophylaxis of dental bacteremia. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4:431-6.
  25. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association: A Guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
  26. Martin MV, Longman LP, Forde MP, Butterworth ML. Infective endocarditis and dentistry: the legal basis for an association. *Br Dent J* 2007;203:38.
  27. Penicillins. In: Dufner KS, editor. *Drug Facts and Comparisons*. St Louis, MO: Facts and Comparisons, A wolters Kluwer Co., Ltd.; 2007. p.1961-1707.
  28. Bigby M, Jick S, Jick H, Amdt K. Drug induced Cutaneous Reactions. *J Am Med Assoc* 1986;256:3358-63.
  29. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, De Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968;38:159-88.
  30. Michelow IC, McCracken GH Jr. Antibacterial therapeutic agents. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. *Text book of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004. p.2987-3029.
  31. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Safety* 2000;22: p.53-72.

32. คณะทำงานจัดทำมาตรฐานการบำบัดรักษาโรคติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ, สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข, มาตรฐานการรักษาโรคติดเชื้อเฉียบพลันที่ทางเดินหายใจ. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2539. หน้า 59-93.
33. Werk LN, Bauchner H. Practical considerations when treating children with antimicrobials in the outpatient setting. *Drug* 1998;55:779-90.
34. BNF for children 2006. The essential resource for clinical use of medicines in children. London: BMJ Publishing Group Ltd.; 2006. p.293-306.
35. Montgomery EH. Antibacterial antibiotics. In: Neidle EA, Yagiela JA, editors. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. 3rd ed. St Louis: CV Mosby; 1989. p.511-21.
36. Holm SE, Roos K, Strömberg A. A randomized study of treatment of streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethyl penicillin (penicillin V). *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S68-71.
37. Shentag JJ. Antibiotic treatment of acute otitis media in children: dosing considerations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:S30-3.
38. Steele RW, Thomas MP, Bégú ER. Compliance issues related to the selection of antibiotic suspension for children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1-5.
39. Little P. Respiratory infection. In: Warrell DA, Cox TM, Firth JD, Benz EJ, Editors. Oxford Textbook of Medicine. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 1355-7.
40. Cherry JD. Pharyngitis, (Pharyngitis, Tonsillitis, Tonsillopharyngitis, and Nasopharyngitis). In: Feigin RD, Cherry JD, editors. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2004.p.161-70.
41. Wiatrak BJ, Aoolley AL. Pharyngitis and adenotonsillar disease. In: Cumming CW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Harger LA, Richardson MA, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 4th ed. Philadelphia: Mosby Inc; 2005 p. 4135-65.
42. อมร สิริวิทย์. Antimicrobial therapy in ambulatory care. ใน: จิรายุ เอื้อวรากุล, อุดม คชินทร, บรรณารักษ์. เวชปฏิบัติปริทรรศน์ 2. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: อุกาการพิมพ์; 2545. หน้า 427-38.
43. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanism for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104: 911-7.
44. Brook I, Hirokawa R. Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin, and clindamycin. *Clin Pediatr* 1985;24:331-6.
45. โอฟาร์ พรหมลิขิต. Optimal Use of antibiotics in the outpatient setting. ใน: ดุสิต สดาวร, ชินณ พันธ์เจริญ, อุษา ทิสยากร, บรรณารักษ์. Critical advances in pediatrics. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ปิยอนต์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2550. หน้า 11-21.
46. Bisno AL. Pharyngitis. In: Mandel GL, Bennett DE, Dolin R, editors. Principle and Practice of Infectious Disease. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.752-9.
47. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
48. Sanz M, Newman MG. Individual drugs. In: Newman MG, Kornman K, editors. Antibiotic/Antimicrobial Use in Dental Practice. Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc.; 1990. p.68-88.
49. Vogelmann BS, Craig WA. Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemother* 1985;15:S37-46.
50. Shargel L, Yu A. Physiologic factors related to drug absorption. In: Mehalik CL, editor. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 4th ed. New Jersey: Appleton & Lange; 1999. p.99-128.
51. Welling PG, Tse FLS. The influence of food on the absorption of antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1982;9:7-27.
52. Melander A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:337-51.
53. Stillerman M, Bernstein SH. Streptococcal pharyngitis therapy. *Am J Dis Child* 1964;107:35-46.
54. Lan AJ, Colford JM Jr. The impact of dosing frequency on the efficacy of 10-day penicillin or amoxicillin therapy for streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;105:E19.
55. Chakko S, Bisno AL. Acute rheumatic fever. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 11th ed. New York: Mc Graw – Hill; 2004. p.1635-41
56. Fyllingen G, Arnissen AR, Hermann C, Kaarby O, Romfo O, Ronnevig J, et al. Phenoxymethyl penicillin two or three times daily for tonsillitis with beta-haemolytic streptococci group A: a blinded, randomized and controlled clinical study. *Scand J Infect Dis* 1991;23:553-8.
57. Holten KB, Onusko EM. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *Am Fam Physician* 2000;62:611-20.
58. Wessels MR. Streptococcal and enterococcal infections. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001. p.901-9.

59. Rubin MA, Gonzales R, Sande MA. Infection of the upper respiratory tract. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.185-93.
60. Stevens DL. Streptococcal infections. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed.; 2004. p.1782-7.
61. Dajani AS, Taubert K, Ferrieri P, Peter G, Shulman S. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-64.
62. คณะกรรมการด้านยาต้านจุลชีพ กระทรวงสาธารณสุข. ใน: สมพร ศิริ นาวิน, บรรณาธิการ. ยาต้านจุลชีพ. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2539. หน้า 43-58.
63. The United States Pharmacopeia. 30th rev. The National Formulary. 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention Inc; 2007. p.1276-89.
64. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Range and Dale's Pharmacology*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007. p.113-27.
65. US-Pharmacopeial Drug Information (USPDI). 27th ed. Greenwood, Co: Thomson Micromedex; 2007. P.2304-33.
66. Committee on drugs of the American Medical Association. Penicillins. In: *Drug Evaluations Annual* 1995. 11th ed. USA: American Medical Association; 1995. p.1377-411.
67. Gerber MA. Group A Streptococcus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 1135-45.
68. Tuttle CB. Harmony with drugs and food. *Can Med Assoc J* 1982;126:1161-2.
69. Dagnelie CF, Van Der Graaf Y, De Melker RA, Touw-Otten FWM. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.
70. Howe RW, Millar MR, Coast J, Whitfield M, Peters TJ, Brookes S. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997;47:280-4.
71. Douglass AB, Douglass JM. Common dental emergencies. *Am Fam Phys* 2003;67:511-6.
72. Council on Dental Therapeutics of the American Dental Association. *Accepted Dental Therapeutics*. 40th ed. Chicago: American Dental Association; 1984. p.272-304.
73. American Academy of Pediatrics. Table of antibacterial drugs for pediatric patients beyond the newborn period. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, editors. *2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p.760-3.
74. Stillerman M, Isenberg HD, Facklam RR. Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of clindamycin palmitate and potassium phenoxymethyl penicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1973;4:514-20.
75. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000;182: 509-16.
76. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, De Meo KK, Kaplan EL. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987;141:224-7.
77. Holm S, Henning C, Grahm E, Lomberg H, Staley H on behalf of the Swedish study group. Is penicillin the appropriate treatment for recurrent tonsillopharyngitis? Results from a comparative randomized blind study of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin in children. *Scand J Infect Dis* 1995;27: 221-8.
78. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.
79. Katz J, Guelmann M, Rudolph M, Ruskin J. Acute streptococcal infection of the gingival, lower lip and pharynx – A case report. *Periodontol* 2002;73:1392-5.
80. Longdon JD. Antibiotics in general dental practice. *Br Dent J* 1974;136: 309-16.
81. Lewis MAO, Meechan C, McFarlane TW, Lamey PJ, Kay E. Presentation and antimicrobial treatment of acute orofacial infections in general dental practice. *Br Dent J* 1989;166:41-5.
82. Mata E, Koren LZ, Morse DR, Sinai IH. Prophylactic use of penicillin V in teeth with necrotic pulps and asymptomatic periapical radiolucencies. *Oral Surg* 1985;60:201-7.
83. Fazakerley MW, McGowan P, Hardy P, Martin MV. A comparative study of cephadrine, amoxicillin and phenoxymethyl penicillin in the treatment of acute dentoalveolar infection. *Br Dent J* 1993;174:359-63.
84. McCarthy CG, Finland M, Wilcox C, Yarrows JH. Absorption and excretion of four penicillins. *New Engl J Med* 1960;263:315-26.

85. Schwartz RH, Wientzen RL Jr, Pedreira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized trial of seven vs. ten days' therapy. **JAMA** 1981;246:1790-5.
86. Stillerman M, Bernstein SH, Smith M, Gorvoy JD. Erythromycin propionate and potassium penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. **Pediatrics** 1963;31:22-8.
87. Loebstein R, Koren G. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. **Pediatr Rev** 1998;19:423-8.
88. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: What is the optimal dose? **Clin Infect Dis** 1994;18:157-60.
89. Prober CG. Antibacterial therapy. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Mostetter MK, Lister G, Siegel NJ, editors. Rudolph's Paediatrics. 21st ed. Newyork: McGraw-Hill; 2002. p.867-82.
90. Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Dowell SF. Pharyngitis-principle of judicious use of antimicrobial agents. **Pediatrics** 1998;101:S171-4.

## R e v i e w

# Penicillin V Potassium in Clinical Practice: an update

---

### Chalermphon Sriamorn

Dentist Dental Department  
Nakhonnayok Hospital  
Muang, Nakhonnayok Province 26000  
Tel: 037-312440 ext. 138

### Abstract

Pharyngitis and dental infections are among the commonest indications for out-patient penicillin V potassium (Pen-VK) uses worldwide. Overuse of alternative antibiotics in Thailand, such as aminopenicillins, macrolides and cephalosporins has contributed to the spread of antimicrobial resistance, and would result in significant economic loss to the nation at large. A critical step in reducing the problem will be likely by giving careful diagnosis and using the drug of first choice by physicians and other paramedical personnels who take patient factors into consideration, which would enhance compliance of those patients. Important facts about group A betahemolytic streptococcal pharyngitis treatment as well as dental infections that needed judicious uses of the drug, the evidence supporting such uses and some discussions of the less frequent dosing of the drug and a number of other antibiotics needed before and after dental treatment of the conditions together with its use in acute rheumatic fever prevention are presented.

**Key words:** dental infections; Pen-VK; pharyngitis