

รายงานทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง

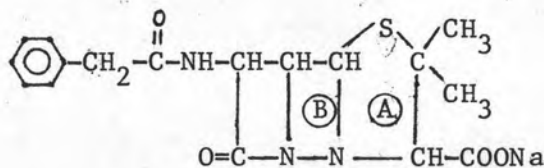


เพ็นนิซิลลินส์

ยาเพ็นนิซิลลินเป็นยาปฏิชีวนะที่มีความสำคัญมากกลุ่มหนึ่ง ในปัจจุบันแม้ว่าจะมียาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นเกิดมามากมาย แต่ก็ยังคงมีการใช้ยาเพ็นนิซิลลินกันอย่างกว้างขวาง และยาหลายตัวในกลุ่มนี้ยังนิยมใช้เป็นตัวอันดับหนึ่งในโรคติดเชื้อหลายชนิด เช่น เพ็นนิซิลลินส์

คุณลักษณะทางเคมี (Chemistry)

โครงสร้างหลักของยาเพ็นนิซิลลิน ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ Thiazolidine ring (A) ต่อกับ  $\beta$ -lactam ring (B) ซึ่งเชื่อมกับ side chain R(R-C) โครงสร้างส่วนที่สำคัญที่มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อคือส่วน penicillin nucleus ถ้าโครงสร้างส่วนนี้ถูกทำลายฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อก็จะหมดไป ส่วน side chain จะเป็นตัวกำหนดความแตกต่างในด้านขอบเขตการฆ่าเชื้อและคุณลักษณะทางเภสัชวิทยาของยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้ เพ็นนิซิลลินส์คือ Benzylpenicillin สูตรโครงสร้างของเพ็นนิซิลลินส์โซเดียมมีดังนี้



คุณสมบัติทางกายภาพ (Reynolds, 1982)

ลักษณะ เป็นผลึกสีขาวหรือเหลืองอ่อนมีกลิ่นเฉพาะตัว ละลายได้ดีในน้ำ ละลายในแอลกอฮอล์และกลีเซอริน ไม่ละลายในคลอโรฟอร์ม, อีเธอร์, น้ำมันและพาราฟีนเหลว

### ความคงตัว (Reynolds 1982, Mandell และ Sande 1980)

ในเกล็ดตำรับกำหนดให้เก็บยาเพนิซิลลินจีในภาชนะที่ปิดสนิทและมีอุณหภูมิไม่เกิน  $30^{\circ}\text{C}$  โดยที่ยาตัวนี้จะมีอายุคงตัวที่อุณหภูมิห้องได้นาน 2-3 ปี เกล็ดโซเดียมหรือโปตัสเซียมของยานี้จะเกิดการไฮโดรลิซิสในสารละลายที่มีน้ำอยู่โดยการแตกของ  $\beta$ -lactam ring ได้เป็นสาร penicillic และ penicilloic acid (ไฮโดรลิซิสจะเกิดเร็วขึ้นถ้าอุณหภูมิสูงขึ้น) สารทั้งสองนี้จะทำให้ pH ลดลงซึ่งเป็นการเพิ่มอัตราการสลายตัวให้เร็วขึ้นถ้าใช้บัฟเฟอร์ปรับ pH เป็น 6-8 (ขนาดที่เหมาะสมที่สุดคือ pH 6.8) การสลายตัวจะลดลง สารละลายที่เจือจางจะมีความคงตัวมากกว่าสารละลายที่เข้มข้น ยาฉีดเพนิซิลลินจีโซเดียมหรือเพนิซิลลินจีโปตัสเซียมที่ไม่ใช้บัฟเฟอร์เมื่อผสมน้ำแล้วเก็บที่อุณหภูมิ  $2-10^{\circ}\text{C}$  จะมีอายุการใช้ได้นานประมาณ 7 วัน ส่วนตำรับที่มีการใช้บัฟเฟอร์จะมีอายุการใช้ประมาณ 14 วัน แต่ถ้าเก็บไว้ที่อุณหภูมิประมาณ  $20^{\circ}\text{C}$  ยาฉีดที่ไม่ได้ใส่บัฟเฟอร์ต้องใช้อยู่ภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนตำรับที่มีบัฟเฟอร์อาจเก็บไว้ใช้ได้ยาวนานถึง 4 วัน อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าในสารละลายของเกล็ดของเพนิซิลลินจะเกิดโพลีเมอร์เช่นโพลีเมอร์โมเลกุลใหญ่ (macromolecular component) ซึ่งเข้าใจว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับการก่อให้เกิดภูมิแพ้ต่อยาตัวนี้ จึงเสนอแนะว่ายาฉีดในกลุ่มเพนิซิลลินและเซฟฟาโลสปอรินใช้ทันทีที่ละลายน้ำ (Reynolds, 1982) Sawell และ Golper (1982) ได้ทดลองหาความคงตัวของยา Cephapirin, Gentamycin, เพนิซิลลินจี, Nafcillin, Ticarcillin และ Vancomycin ใน peritoneal dialysate ที่อุณหภูมิ  $25^{\circ}\text{C}$  ในเวลา 24 ชั่วโมง พบว่ายาเพนิซิลลินจีเสื่อมคุณภาพไปถึงร้อยละ 25 ภายในเวลา 24 ชั่วโมง ส่วนตัวอื่นมีความคงตัวดีในภาวะดังกล่าว นอกจากนี้ยาเพนิซิลลินจียังเกิดภาวะการเข้ากันไม่ได้กับสารต่าง ๆ เช่น โลหะหนัก, ตัวออกซิไดซ์และตัวรีดิวซ์, ยาฉีดเด็กซ์โตรัล, เตตราไซคลินและยาปฏิชีวนะบางตัว

### กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ยาเพนิซิลลินจีออกฤทธิ์เป็นได้ทั้ง bacteriostatic และ bactericide ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นที่ใช้ แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของยาเพนิซิลลิน ยังไม่ทราบโดยละเอียดสมบูรณ์นัก แต่ก็สามารถแสดงให้เห็นว่ายาเพนิซิลลินออกฤทธิ์โดยขัดขวางการ

สร้างผนังเซลล์ (cell wall) ซึ่งมีความสำคัญมากต่อการเจริญเติบโตของเชื้อ โดยยาในกลุ่มเพนิซิลลินจะยับยั้ง enzyme transpeptidase ซึ่งเป็น enzyme ที่สำคัญในการสร้าง cross-linkage ของสาร peptidoglycan ในขั้นสุดท้ายของการสร้างผนังเซลล์ (โดยทำให้เกิด acetylation ของ enzyme transpeptidase) ดังนั้นยากกลุ่มเพนิซิลลินจึงออกฤทธิ์ได้ดีกับเชื้อที่กำลงแบ่งตัว (Mandell และ Sande 1980, Reynolds, 1982) ในขั้นสุดท้ายยาปฏิชีวนะในกลุ่ม  $\beta$ -lactam จะยับยั้งสารที่เป็น inhibitor ของ enzyme murein hydrolase ซึ่งเป็น autolytic enzyme ทำให้เซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแตก (cell lysis) และตายในที่สุด (Mandell และ Sande 1980, Jawetz 1983)

#### การต้านการออกฤทธิ์ของยา (Resistance)

การที่เชื้อจุลินทรีย์มีการต้านต่อการออกฤทธิ์ของยาเพนิซิลลิน อาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ดังนี้

1. เชื้อจุลินทรีย์บางตัวอาจมีโครงสร้างของ enzyme ที่เป็น target organ ของยาเพนิซิลลิน แตกต่างออกไป ทำให้ไม่มี receptor สำหรับการจับของเพนิซิลลิน เชื้อบางตัวที่เคยใช้ยาตัวนี้ได้ผลก็อาจเกิด mutation ขึ้นแล้วเกิดดื้อต่อยาเพนิซิลลินโดยขบวนการนี้ได้
2. ยาไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปถึงบริเวณที่ยาออกฤทธิ์ได้ ในเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกสาร peptidoglycan จะอยู่ใกล้กับผิวเซลล์ มีเพียงสารโมเลกุลใหญ่ ๆ (macromolecule) หุ้มรอบนอก peptidoglycan ยา  $\beta$ -lactam ที่มีโมเลกุลเล็ก ๆ สามารถแทรกผ่านเข้าไปถึงบริเวณที่มีการสังเคราะห์ peptidoglycan ในขั้นสุดท้ายได้ สำหรับแบคทีเรียแกรมลบมีผนังเซลล์สองชั้นและยังมีชั้นของ Lipopolysaccharide และ Capsule หุ้มอีกทีหนึ่ง ทำให้ยาปฏิชีวนะไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปได้
3. มีการสร้าง enzymes ที่ทำลายยาเพนิซิลลิน โดยเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่ enzyme beta-lactamases หรือ penicillinase โดยทำให้เกิดการไฮโดรไลซิส ของยาเพนิซิลลิน
4. เชื้อจุลินทรีย์ไม่มี autolytic enzyme เช่น Staphylococcus aureus และ Streptococcus pneumoniae บางสายพันธุ์ ถึงแม้ว่าจะมีการขัดขวาง

การสร้าง peptidoglycan ทำให้การเจริญเติบโตของเชื้อหยุดชะงัก แต่การแตกของเซลล์จะไม่เกิดขึ้น ภาวะเช่นนี้เรียกว่าเชื้อเกิด tolerant ต่อยาเพนิซิลลิน

5. เชื้อที่ไม่มีการสร้าง peptidoglycan จะต้านการออกฤทธิ์ของยาเพนิซิลลิน ได้แก่พวก Cell-wall deficient(L) forms หรือพวก mycoplasmas (Jawetz 1983, Mandell และ Sande 1980, Kucers และ Bennett 1979)

#### ขอบเขตการฆ่าเชื้อ (Antimicrobial activity)

ยาเพนิซิลลินใช้ได้ผลดีมาก (in vitro) ต่อเชื้อแกรมบวกและเชื้อแกรมลบตัวกลมหลายพันธุ์ พวก streptococci (ยกเว้น enterococci) susceptible ต่อยานี้มากโดยใช้ยาในความเข้มข้นต่ำกว่า 0.01 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ก็ได้ผลแล้ว นอกจากนี้ยังมีผลต่อเชื้อ Spirochaetes และ Actinomycetes เชื้อต่อไปนี้ส่วนใหญ่สามารถฆ่าเพนิซิลลินในขนาดยาที่ให้ทั่ว ๆ ไปก็ได้ผล ได้แก่ Actinomyces israelii, Bacillus anthracis, Clostridium spp, Corynebacterium diphtheriae, Erysipelothrix rhusiopathiae, Leptospira spp., Listeria monocytogenes, Neisseria spp., Spirillum minus, Streptobacillus moniliformis, Treponema spp., Staphylococci และ Streptococci บางตัวไวรัสขนาดใหญ่ และเชื้อ Haemophilus influenza บางสายพันธุ์ค่า MIC ของยาเพนิซิลลินต่อเชื้อเหล่านี้อยู่ในช่วง 0.006-2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (Reynolds 1982, The AMA Division of Drugs, 1983) Kucers และ Bennett (1979) ได้ทดลองทางหลอดทดลอง (in vitro) และแสดงตารางเปรียบเทียบค่า MIC ของยาเพนิซิลลินต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบชนิดต่าง ๆ พบว่าค่า MIC ของยานี้ต่อเชื้อแกรมบวกโดยทั่ว ๆ ไปค่อนข้างต่ำโดยมีค่าอยู่ในช่วง 0.007-0.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (0.012-0.333 ยูนิต/มิลลิลิตร) สำหรับเชื้อ Diplococcus pneumoniae มีค่า MIC 0.015 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (0.025 ยูนิต/มิลลิลิตร) ยกเว้นบางสายพันธุ์ที่ค่อนข้างดีต่อยาเพนิซิลลินจะมีค่า MIC สูงถึง 0.1-2.0 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (0.170-3.333 ยูนิต/มิลลิลิตร) ตารางแสดงค่า MIC ของยาเพนิซิลลินต่อเชื้อต่าง ๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ ก.1 ในภาคผนวก ก

### ความแรงของยา (Potency)

โดยทั่วไป ความแรงของยาหรือขนาดของยาเพนิซิลลิน นิยมแบ่งเป็นขนาด  
 ยูนิต/มิลลิกรัม เพนิซิลลิน 1 ยูนิตสากล (International unit) มีค่าสมมูลย์กับ  
 activity ของสารบริสุทธิ์เพนิซิลลินโซเดียม หนัก 0.6 ไมโครกรัม หรือ เพนิซิลลิน  
 โซเดียม หนัก 1 มิลลิกรัม เท่ากับ 1667 ยูนิต (Osai 1975)

### การดูดซึม การกระจายตัว และการขับถ่ายของยา (Absorption, Distribution และ Excretion)

#### 1. การดูดซึม (Mandell และ Sande 1980)

##### ก. การดูดซึมเมื่อให้เพนิซิลลินส์โดยการรับประทาน เพนิซิลลินส์

จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เพียงหนึ่งในสามของขนาดยาที่ให้ เนื่องจากน้ำย่อยในกระเพาะ  
 อาหารมีฤทธิ์เป็นกรด (pH=2) จะทำลายยา เพนิซิลลินส์อย่างรวดเร็ว ในเด็กอ่อน ผู้  
 ป่วยที่มีภาวะ Hypoacidity หรือในผู้สูงอายุจะพบมีการดูดซึมของยาตัวนี้จากทางเดินอาหารได้ดี  
 กว่าเพราะมีกรดในกระเพาะต่ำกว่าคนทั่ว ๆ ไป การดูดซึมส่วนใหญ่เกิดในลำไส้เล็กส่วนต้นอย่างรวดเร็ว  
 และให้ระดับสูงสุดเฉลี่ยในเวลา 30-60 นาที การให้ยาขนาด 400,000 ยูนิต จะพบ  
 ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 0.5 ยูนิต/มิลลิลิตร ยาที่ผ่านลงไปจนถึงลำไส้ใหญ่จะถูกทำลายโดย  
 เชื้อในลำไส้ใหญ่ เหลือขับออกมาทางอุจจาระเพียงเล็กน้อย ข้อควรคำนึงในการให้ยาตัวนี้โดย  
 การรับประทานคือต้องให้ขนาดยาล่วงพอ และให้รับประทานก่อนอาหารอย่างน้อยครึ่งชั่วโมง หรือ  
 หลังอาหารไปแล้ว 2-3 ชั่วโมง โดยทั่วไปถ้าต้องการให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงพอ ๆ กับที่  
 ให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้องใช้ยามากกว่าถึง 5 เท่า

##### ข. การดูดซึมเมื่อให้ยาเพนิซิลลินส์โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การดูดซึม

ภายหลังการให้ยา โดยการฉีดจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ พบระดับยาสูงสุดในกระแส  
 เลือดในเวลา 15-30 นาที หลังให้ยาการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อจะเกิดการระคายเคืองและทำให้ปวด  
 มาก การให้ยาในขนาดสูงจึงนิยมให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยทั่วไปการให้ยาในขนาด  
 3-6 กรัม (5-10 ล้านยูนิต)/วัน โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือเข้าหลอดเลือดดำ จะพบระดับยาใน  
 เลือดประมาณ 1-10 ยูนิต (0.6-6 ไมโครกรัม)/มิลลิลิตร

## 2. การกระจายตัวของยาในร่างกาย (Distribution)

ยาเพนิซิลลินส์จะกระจายตัวไปทั่วร่างกายโดยมีความเข้มข้นของยาในที่แต่ละแห่งแตกต่างกันไป พบยาได้ใน pleural, pericardial, peritoneal และ synovial fluid นอกจากนี้ยังพบระดับยาต่ำ ๆ ในตา ต่อมลูกหมาก น้ำในเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง (CSF) บริเวณที่ไม่มีเลือดไปเลี้ยง (avascular area) ในอวัยวะที่มีการอักเสบยาจะแทรกซึมเข้าไปได้ดีขึ้น ยานี้สามารถผ่านรกและน้ำนมได้ ค่า Apparent Volume of distribution ของยานี้มีค่าประมาณครึ่งหนึ่งของน้ำในร่างกาย (Total body water) กว่า 90% ของยาในเลือดจะอยู่ในส่วนของพลาสมา ที่เหลืออีก 10% จะอยู่ในเม็ดเลือดแดง ประมาณ 45-65% จะจับอยู่กับ plasma protein (Mandell และ Sande 1980, Osol และคณะ 1975)

ระดับยาในน้ำเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง (CSF) ในภาวะปกติยาจะผ่านเข้าเยื่อหุ้มสมองได้น้อยแต่ถ้ามีเยื่อหุ้มสมองอักเสบยาจะผ่านเข้าไปได้มากขึ้น แม้ว่าระดับยาใน CSF จะแตกต่างกันไปมากในแต่ละคน แต่โดยทั่วไปมักจะมีค่าประมาณ 5% ของระดับยาในเลือด ในผู้ที่มีไขก็จะเป็ผลให้ ยาเพนิซิลลินส์ซึมผ่าน blood-brain barrier ได้มากขึ้นเนื่องจากเกิดการขยายตัวของเส้นเลือดทำให้เลือดไปสู่สมองเพิ่มขึ้น (Mandell และ Sande 1980)

ระดับยาในน้ำดี มีการศึกษาในผู้ป่วย 3 รายโดยให้ยาเพนิซิลลินส์ขนาด 600 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าความเข้มข้นของยาในน้ำดีภายหลังจากฉีดยาไปแล้ว 1 ชั่วโมงมีค่า 0.5-2.6 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และพบความเข้มข้นสูงสุด 10-20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในเวลา 2-4 ชั่วโมง (Reynolds 1982)

ระดับยาใน synovial fluid มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก 4 รายที่ป่วยด้วยโรคติดเชื้อของข้อ (Septic joint disease) โดยให้ยาฉีดเพนิซิลลินส์ขนาด 14.5-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้ากล้ามเนื้อ หรือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยค่อย ๆ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การตรวจระดับยาในน้ำไขข้อ (synovial fluid) ที่เวลา 0.25-6 ชั่วโมง ภายหลังจากให้ยาพบว่า มีระดับยาอยู่ในช่วง 0.08-5.4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งความเข้มข้นดังกล่าวมีค่าประมาณครึ่งหนึ่งหรือกว่าครึ่งหนึ่งของระดับยาในเซรัม (Reynolds 1982)

### 3. การขับถ่าย (Excretion)

ส่วนใหญ่ของยา เพ็นนิซิลลินส์จะขับถ่ายทางไตออกมากับปัสสาวะ ในคนปกติ การขับถ่ายจะเกิดขึ้นเร็วมากโดยมีค่า serum หรือ elimination half life ประมาณ 0.5-1 ชั่วโมง (ยกเว้นในเด็กก่อน ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ จะมีค่ากึ่งชีพ ยาวกว่านี้) ประมาณ 10% ของยาที่ขับทางไตจะถูกขับถ่ายออกโดย Glomerular filtration อีก 90% ขับออกโดย tubular secretion ดังนั้นการให้ probenecid จะช่วยลงการขับถ่ายของยาโดยขบวนการ tubular secretion นี้ได้ ถ้าให้โดยการฉีดยาจะถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 60-90% ของขนาดยาที่ให้ แต่ถ้าให้โดยการรับประทานจะถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 20% ในคนที่มีการทำงานของไตปกติยาจะขับถ่ายทางน้ำดีเพียงเล็กน้อย แต่จะไม่พบยาในอุจจาระ เพราะยาจะถูกทำลายโดยเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ไปหมดแล้ว การให้ยาในขนาด 6 กรัม/วัน โดยการฉีดจะให้ระดับยาในปัสสาวะสูงถึง 500-3,000 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งระดับยาดังกล่าวสูงพอที่จะทำลายเชื้อทั้งแกรมบวกและแกรมลบในปัสสาวะได้ นอกจากนี้ยานี้ยังขับถ่ายทาง sputum และทางน้ำนมได้สูงถึง 3-15% ของระดับที่พบในเซรัม ภาวะดังกล่าวนี้พบเช่นกันในวัวที่ได้รับยา เพ็นนิซิลลิน ทำให้เกิดปัญหาต่อผู้รับประทานนมวัวซึ่งแพ้อาตวันี้ได้

#### ค่ากึ่งชีพในเด็กและในผู้ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติ

เด็กแรกเกิด - 17 วัน	ค่ากึ่งชีพ = 3 ชั่วโมง
เด็กอายุ 14 วัน	ค่ากึ่งชีพ = 1.4 ชั่วโมง
ผู้ที่มีภาวะไตล้มเหลว (ค่า creatinine clearance $\leq 10$ มิลลิลิตร/นาที) = 6 ชั่วโมง	
Anuria	ค่ากึ่งชีพ = 10 ชั่วโมง

ผลของยาบางตัวต่อค่ากึ่งชีพของยา เพ็นนิซิลลินส์ในกระแสเลือด (Kampmann และคณะ 1972) จากการศึกษาพบว่า Probenecid และ Phenylbutazone ทำให้ค่ากึ่งชีพของ ยาเพ็นนิซิลลินส์ เพิ่มขึ้นจาก 40.4 เป็น 104.3 นาที ยา Sulfipyrazone, Acetylsalicylic acid, indomethacin และ sulfaphenazole ในขนาดยาที่ใช้รักษาโดยทั่วไปทำให้ค่ากึ่งชีพของยาเพ็นนิซิลลินส์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย สำหรับยา Chlorothiazide, sulfamethizole และ sulfamethoxypridazine พบว่าไม่ได้ทำให้ค่ากึ่งชีพของยานี้เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การปรับปรุงรูปแบบยาเตรียม เพินนิซิลลินส์ เพื่อให้ง่ายอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น  
(Kucers และ Bennett 1979, Mandell และ Sande, 1980; และ Neu 1980)

ดังที่ทราบแล้วว่ายาเตรียม เพินนิซิลลินส์ในรูปของเกลือที่ละลายน้ำได้  
( เพินนิซิลลินส์โซเดียม และ เพินนิซิลลินส์โปตัสเซียม ) จะถูกขับถ่ายออกจากร่างกาย  
ได้รวดเร็วมากจึงมีการดัดแปลงให้ได้ยาเตรียม เพินนิซิลลินส์ในรูปแบบที่อยู่ในร่างกาย  
ได้นานทำให้ไม่ต้องให้ยาบ่อย ๆ มียาเตรียมอยู่ 2 รูปแบบที่นิยมใช้คือ

1. Procaine Penicillin G เป็นสารประกอบของ Procaine และ  
เพินนิซิลลินส์ในอัตราส่วนเท่า ๆ กัน ในตัวยา 600,000 ยูนิต จะมี procaine อยู่ 240  
มิลลิกรัม ยานี้ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในรูปของยาแขวนตะกอน ตัวยาจะค่อย ๆ ละลายจากจุดที่ฉีด  
เข้าสู่กระแสเลือดทำให้ออกฤทธิ์อยู่ได้นาน ขนาดยาที่ใช้ทั่วไปคือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งละ 1 ล้าน  
ยูนิตวันละหนึ่งหรือสองครั้ง

2. Benzathine Penicillin G เป็นเกลือที่ละลายน้ำได้น้อยมาก เป็นสาร  
ประกอบของ Penicillin 1 mole และ Ammonium base 2 mole ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ  
เมื่อให้ยาขนาด 1.2 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในวันแรกพบระดับยาโดยเฉลี่ยในเซรัม 0.15 ยูนิต/  
มิลลิลิตร วันที่สิบสี่พบระดับยาลดลงเป็น 0.03 ยูนิต/มิลลิลิตร และในวันที่สามสิบสองระดับยา  
ลดเหลือ 0.003 ยูนิต/มิลลิลิตร โดยทั่วไปค่าเฉลี่ยช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยานี้ประมาณ  
26 วัน

ประโยชน์ที่นำมาใช้ทางคลินิกและขนาดยาที่ให้ (Kucers และ Bennett 1979,  
Reynolds 1982)

ยา เพินนิซิลลินส์ใช้กับเชื้อที่ไวต่อยานี้ในโรคติดเชื้อหลายอย่าง เช่น แผล  
ฝี แผลไฟไหม้ คอติบ ต่อมทอนซิลอักเสบ ไช้หูอักเสบ หูชั้นกลางอักเสบ (Otitis media)  
บาดทะยัก (Tetanus) โรคหนองใน (Gonorrhoea) ซิฟิลิส (Syphilis) actinomycosis  
โรคแอนแทรกซ์ (Anthrax), gas gangrene, โรคไฟลามทุ่ง (erysipelas),  
pneumococcal pneumonia, ไช้ดำสีแดง (Scarlet fever), subacute bacterial  
endocarditis, acute osteo-myelitis, ส่วนของปุ่มกกหูอักเสบ (Mastoiditis),  
meningococcal infection, Vicent's infection, rat-bite fever,  
leptospirosis, คุดทะราด (Yaws) และ pinta ดังมีรายละเอียดดังนี้

009978



1. โรคติดเชื้อ Streptococcus pyogenes ยาเพนิซิลลินส์ใช้ได้ผลดีมาก ในโรคติดเชื้อที่เกิดจาก Group A beta - hemolytic streptococci เช่นใน pharyngitis, scarlet fever, cellulitis, septic arthritis, puerperal infection และ septicæmia ถ้าโรคติดเชื่อนั้นรุนแรงมาก อาจให้ เพนิซิลลินส์ 1-2 ล้านยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำทุก 3-6 ชั่วโมง สำหรับ Streptococcal pharyngitis ต้องให้ยาอย่างน้อยเป็นเวลา 10 วัน ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดเป็นไขุ้ห้มาติก ตามมา (Peter และ Smith, 1977)
2. โรคติดเชื้อ Group B Streptococci พบได้บ่อยในโรคติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ, ปอดอักเสบ และ Septicæmia นอกจากนี้อาจพบในเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เยื่อปอดอักเสบ, osteomyelitis และเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis)
3. โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจในผู้ใหญ่ สำหรับปอดอักเสบ เลือดยา เพนิซิลลินส์ขนาด 1 ล้านยูนิตทุก 6 ชั่วโมง นาน 7-10 วัน แต่ถ้ามีหนองในช่องเยื่อหุ้มปอด ด้วยจะไข้ยาเพนิซิลลินส์ไม่ได้ผล นอกจากนี้ยาเพนิซิลลินยังเป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในโรคติดเชื้อของปอดที่เกิดจากเชื้อในกลุ่ม anaerobic bacteria เช่น ฝีในปอด (lung abscess) และ aspiration pneumonia แต่ในบางรายอาจต้องให้ ร่วมกับ gentamycin และ/หรือ chloramphenicol เนื่องจากอาจมีเชื้ออื่นที่ติดต่อยาเพนิซิลลินร่วมอยู่ด้วย เช่น Bacteroides fragilis และ Klebsiella spp.
4. โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจในเด็ก ในเด็กที่ป่วยด้วยโรคติดเชื้อพวก ไวรัส เช่น โรคที่มีอาการหืดเกร็งของกล่องเสียง (croup) และหลอดลมฝอยอักเสบ (bronchiolitis) มักจะพบเชื้อ pneumococci เข้าแทรกซ้อนเสมอ ซึ่งสามารถให้ ยาเพนิซิลลินส์ได้ผล
5. หูส่วนกลางอักเสบ (Otitis media) มักเกิดจากเชื้อ Strep pneumoniae หรือ Strep pyogenes ซึ่งไข้ยาเพนิซิลลินส์ได้ผลดี แต่ถ้าเป็นในเด็กอาจมีสาเหตุจากเชื้อ Haemophilus influenzae ซึ่งยาที่จะใช้ได้ผลคือ แอมพิซิลลิน, amoxycillin หรือ อีริโทรรมัยซิน (McCracken และ Eichenwald, 1974)
6. เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (Bacterial meningitis) ยังคงเลือกไข้ ยาเพนิซิลลินส์เดี่ยว ๆ ในโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากเชื้อ meningococcus

หรือ pneumococcus ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่คือ 16-24 ล้านยูนิต (10-15 กรัม) ต่อวัน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำโดยแบ่งฉีดเป็น 6 หรือ 8 ครั้ง แต่ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา ก็อาจเพิ่มขนาดยาให้สูงขึ้น หรือเปลี่ยนไปใช้ chloramphenicol หรือ ampicillin ก็ได้ โดยปกติไม่จำเป็นต้องฉีดเข้าไขสันหลัง (Intrathecal) โดยตรง ยกเว้นในรายที่อาการหนักมาก อาจให้ 6-12 มก./วัน การให้ intrathecal ต้องไม่ให้แต่ละครั้งเกิน 12 มก. ให้ได้โดยละลายยาในสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ หรือในน้ำ CSF แล้วฉีดเข้า ๆ นอกจากนี้ยังใช้ยาเพนิซิลลินในโรคฝีในสมอง (cerebral abscess) โดยมากฝีในสมองส่วน frontal lobe มักเกิดจากพวก streptococci ซึ่งใช้ตัวยานี้ได้ผล แต่ถ้าเป็นฝีในสมองส่วน temporal lobe มักเกิดจาก mixed infection ซึ่งมีเชื้อ anaerobe เป็นส่วนใหญ่ จึงอาจใช้ยาเพนิซิลลินร่วมกับ Chloramphenicol, Clindamycin หรือ metronidazole ได้ (De Louvois และคณะ 1977a และ 1977b)

#### 7. เยื่อหัวใจอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (Bacterial endocarditis)

นิยมเลือกใช้ยาเพนิซิลลินในโรคเยื่อหัวใจอักเสบที่เกิดจากเชื้อ alpha - haemolytic streptococci หรือจาก nonenterococcal group D Streptococci เช่น Strep bovis แต่ถ้าโรคดังกล่าวเกิดจากเชื้อ Group D enterococci เช่น Strep faecalis มักใช้ยาในกลุ่ม aminoglycoside ร่วมด้วยเช่น streptomycin, kanamycin, gentamycin หรือ tobramycin ขนาดยาที่ใช้เท่ากับ 8-24 ล้านยูนิต (5-15 กรัม) ต่อวันนาน 6 สัปดาห์ บางคนก็แนะนำให้ใช้ยาเพนิซิลลินอย่างต่ำวันละ 20 ล้านยูนิต ในภาวะติดเชื้อมาก (Baron และ Hickie, 1977)

#### 8. ใช้ป้องกันโรคเยื่อหัวใจอักเสบ (endocarditis chemoprophylaxis)

โดยให้ก่อนการทำฟันหรือการผ่าตัดในบริเวณทางเดินหายใจส่วนบนในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด bacterial endocarditis ในปัจจุบันนิยมใช้ crystallin penicillin G 1,000,000 ยูนิตผสมกับ procaine penicillin 600,000 ยูนิต โดยให้ก่อนการผ่าตัด  $\frac{1}{2}$  - 1 ชั่วโมงและตามด้วยการรับประทาน penicillin V ขนาด 500 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ติดต่อกันไป 2 วัน ถ้าหากให้ streptomycin 1 กรัมฉีดร่วมด้วยก็จะทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อดีขึ้น

9. Clostridium perfringens infection อาจพบใน gas gangrene หรือในผู้ป่วยภายหลังการแท้ง ไข่น้ำตาลสูง 2-3 ล้านยูนิต ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุกชั่วโมง ใน เด็ก ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติให้ลดขนาดลง (Deveridge และ Unsworth 1973)

10. ซัยฟิลิสต์ ยา เพ็นนิซิลลินซีไอได้ผลดีในโรคนี้ หลักการรักษา คือ ต้องให้ระดับยา เพ็นนิซิลลินซีไออยู่ในกระแสเลือดในระดับ 0.02 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร 7-10 วัน เนื่องจากเชื้อ Treponema pallidum ไวต่อยา เพ็นนิซิลลินซีไอในระดับนี้ และมันจะมีการแบ่งตัวทุก ๆ 30 ชั่วโมง สำหรับ ซัยฟิลิสต์ ในระยะที่ 2 และ 3 อาจให้ benzathine penicillin G ขนาด 2.4 ล้านยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว แต่ถ้าเป็น ระยะที่ 3 ต้องฉีดยาเพ็นนิซิลลินซีไอ 2-4 สัปดาห์ โดยอาจให้ crystalline penicillin G ขนาด 5-20 ล้านยูนิตต่อวันก็ได้ ถ้ามีซัยฟิลิสต์ขั้นสมอง (neurosyphilis) ต้องให้ crystalline Penicillin G ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 5-20 ล้านยูนิตต่อ วันนาน 3-4 สัปดาห์ ใน Congenital neurosyphilis ควรฉีด crystalline penicillin G เข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อยๆ 2 สัปดาห์ ในทารกแรกเกิด พบว่าการให้ benzathine penicillin G จะทำให้ระดับยาใน CSF ไม่สูงพอที่จะให้ ผลในการรักษา จึงแนะนำให้ใช้ crystalline penicillin G นาน 2 สัปดาห์แทน จะ ให้ผลดีกว่า โดยให้ขนาด 50,000 ยูนิต/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

11. Actinomycosis เพ็นนิซิลลินซี เป็นยาที่เลือกใช้อันดับแรกในโรคนี้ โดยมากให้ขนาด 10-20 ล้านยูนิต/วัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำนาน 6 สัปดาห์ แพทย์บางท่าน แนะนำให้ทาน Penicillin V ต่อในขนาดครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง นาน 2-3 เดือน

12. Diphtheria การรักษา diphtheria จะต้องใช้ Specific antitoxin ของเชื้อ แต่แพทย์จะให้ยาปฏิชีวนะด้วย เพื่อทำลาย carrier state ของ มัน โดยให้ เพ็นนิซิลลินซีฉีดวันละ 2-3 ล้านยูนิตนาน 10-12 วัน McCloskey และ คณะ (1974) พบว่าในกรณีดังกล่าวการให้ อีริโทรมัยซิน หรือ clindamycin โดยการ รับประทานก็ได้ผลดี

13. Rat -Bite Fever เชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของโรคนี้นี้ 2 ตัวคือ Spirillum minor ซึ่งพบมากในซีกโลกตะวันออกและ Streptobacillus moniliformis ซึ่งพบมากในอเมริกาและยุโรป ปรากฏว่าเชื้อทั้งสองนี้ไวต่อยาเพนิซิลลินดีมาก มักใช้ขนาด 12-15 ล้านยูนิต/วัน โดยการฉีดเป็นเวลานาน 3-4 สัปดาห์
14. Pasteurella infections เชื้อที่ไวต่อยาเพนิซิลลิน มากคือ Past multocida ซึ่งพบได้ใน Soft-tissue infection, bacteremia และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ใช้ยาเพนิซิลลินฉีด 4-6 ล้านยูนิตต่อวันนานอย่างน้อย 2 สัปดาห์
15. Gonococcal infections ใน uncomplicated gonococcal urethritis ใช้ procaine penicillin G 4.8 ล้านยูนิต โดยแบ่งฉีด 2 ที่ ภายหลังการรับประทาน probenecid 1 กรัม
16. ใช้ป้องกันไข้รูห์มาติก (Chemoprophylaxis of rheumatic fever) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยาได้ จะใช้ benzathine penicillin G ขนาด 600,000-1,200,000 ยูนิตฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้ง

ขนาดยาที่ใช้ในผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ

ในผู้ป่วยที่มี Glomerular filtration rate 10-50 มิลลิลิตร/นาที อาจยืดช่วงห่างของการให้ยาออกไปเป็น 8-12 ชั่วโมง หรือให้ยาในขนาดลดลงไปเหลือ 75% ของเดิม ถ้าค่า glomerular filtration rate <10 มิลลิลิตร/นาที จะให้ยาขนาด 25-50% ของ standard dose หรืออาจคำนวณจากสูตร : Daily maintenance dose of PGS in unit =

$$\text{Total plasma Clearance of PGS (ml/min)} \times \text{desired mean serum PGS conc. (\mu g/ml)} \times 2300 \text{ (Reynolds 1982)}$$

Drug Interactions (Kastrup และคณะ 1982)

1. การให้ยาเพนิซิลลินร่วมกับยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์เป็น bacteriostatic เช่น ธีราโรรมัยซิน, เตตราซัยคลิน จะทำให้ฤทธิ์ bactericidal ของ penicillin ลดลง เนื่องจากยาที่มีฤทธิ์ bacteriostatic จะลดอัตราการเจริญเติบโตของเชื้อ ทำให้

susceptibility ของเชื้อต่อยาเพนิซิลลิน ลดลง เนื่องจากยาเพนิซิลลิน ออกฤทธิ์ ทำลายเชื้อในระยะที่เชื้อกำลังเจริญเติบโต (ยับยั้งการสร้าง cell wall)

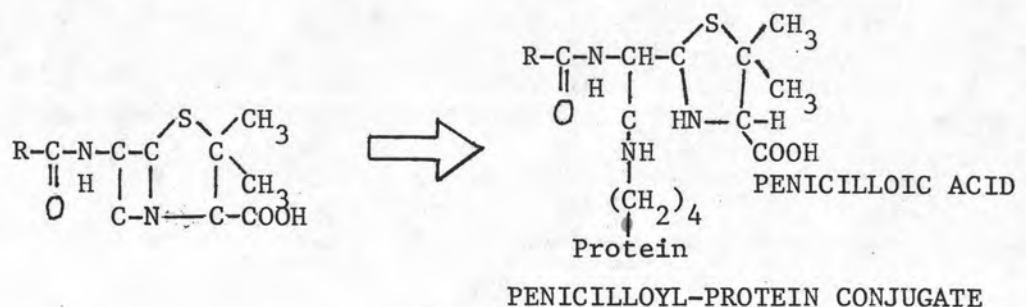
2. Probenecid จะ block renal tubular secretion ของยาเพนิซิลลิน ทำให้ระดับยาในเซรุ่มสูงขึ้น

3. Aspirin, Phenylbutazone จะแทนที่ยาเพนิซิลลินจาก plasma protein binding ทำให้ระดับยาในเซรุ่มสูงขึ้น

อาการข้างเคียงของยา (Adverse effect) [Kucers และ Bennett 1979, Reynolds 1982, Kagan 1980 ]

พบอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากยา เพนิซิลลินส์ ดังนี้

1. การแพ้ยา (Hypersensitivity reaction) เป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดเนื่องจากสาร penicilloyl derivative (ซึ่งเกิดจากการแตกของ  $\beta$ -lactam ring) จะสับกับโปรตีนในร่างกายได้เป็น penicilloyl-protein conjugate ซึ่งจัดเป็น major antigenic determinant.



นอกจากนี้ก็ยังมี minor antigenic determinants ได้แก่ penicilloic acid, penicillic acid ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นการปลดปล่อยของ IgE antibody แล้วทำให้เกิด immediate allergic reactions อาการแพ้ยาเพนิซิลลินอาจแสดงออกในรูปต่าง ๆ คือ

ก. Anaphylactic reaction เกิดขึ้นรวดเร็วมากภายในเวลาไม่กี่นาที แต่เป็นปฏิกิริยาที่ไม่พบบ่อยนัก เกิดขึ้นในอัตราเพียงร้อยละ 0.004-0.4 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาเพนิซิลลิน

ข. Serum Sickness พบไม่บ่อยนัก อาจเกิดจากยาเพ็นนิซิลลินส์  
ได้อาการจะประกอบด้วยการมีไข้ ผื่นคัน ปวดข้อ และ angioneurotic edema เกิดขึ้น  
ในอัตราร้อยละ 1-7 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา เพ็นนิซิลลิน (Caldwell และ Cluff 1974,  
Levine 1972)

ค. Exfoliative dermatitis และ Stevens Johnson Syndrome  
เป็นอาการแพ้ที่พบไม่มากนัก

2. ผลต่อระบบเลือด (Hematologic toxicity) มีรายงานว่า ยาเพ็นนิซิลลิน  
ในขนาดสูงอาจทำให้เกิดภาวะขาดเม็ดเลือดทุกชนิดได้ ทั้งนี้เนื่องจากยาไประงับการปลดปล่อยของ  
เม็ดเลือดจากไขกระดูก (Joorabachi และ Kohout 1973) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การ  
ให้ยาเพ็นนิซิลลินส์ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงกว่า 10 ล้านยูนิต/วัน หรือในรายที่มี  
ประวัติเคยได้รับยาในขนาดสูงมาก่อนอาจเกิด hemolytic anemia โดยจะพบระดับ  
hemoglobin ต่ำลงในขณะที่ระดับ reticulocyte สูงขึ้น

3. ผลต่อไต พบ interstitial nephritis ในรายที่ได้ยาเพ็นนิซิลลินส์  
ในขนาดสูง (20-60 ล้านยูนิต/วัน) มักจะพบภายหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 8 วัน ผู้ป่วยจะมี  
ไข้, eosinophilia, มีผื่น มี albumin ในปัสสาวะ และมี blood urea สูงขึ้น ทำ  
renal biopsy จะพบ interstitial nephritis โดยไม่มีความผิดปกติในส่วน  
glomerulus เลย อาการต่าง ๆ จะหายได้เมื่อหยุดยา

4. พิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง อาจเกิดอาการชักแบบ myoclonic seizures  
ได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ ยาเพ็นนิซิลลินส์ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน  
เด็กก่อน คนชรา หรือผู้ที่มีภาวะไตล้มเหลว รวมทั้งการฉีด intrathecal ในขนาดที่เกิน 12  
มิลลิกรัม

5. ความไม่สมดุลของแร่ธาตุต่าง ๆ ในกระแสเลือด (Blood electrolyte  
disturbance) ยาเพ็นนิซิลลินโปตัสเซียม 1 ล้านยูนิต (0.625 กรัม) จะประกอบด้วย  
ธาตุโปตัสเซียม 1.5 milliequivalent หรือมากกว่า ถ้าให้ยานี้ขนาดสูงทางหลอดเลือด  
ดำ อาจเกิด potassium intoxication ขึ้น ส่วน ยาเพ็นนิซิลลินส์โซเดียมขนาด  
1 ล้านยูนิต (0.6 กรัม) จะประกอบด้วย โซเดียม 0.039 กรัม หรือ 1.7 -

milliequivalent ซึ่งถ้าให้ยาขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของหัวใจหรือไตล้มเหลว ก็อาจมี sodium intoxication ได้

6. Jarisch-Herxheimer reaction: ผู้ป่วยบางรายที่เป็นซัยฟิลิสต์ในระยะต้นอาจแสดงอาการ Herxheimer reaction ภายหลังจากได้ยา เพ็นนิซิลลินไป 6-8 ชั่วโมง เกิดจากเชื้อ Treponemas ที่ตายแล้วปล่อยสาร endotoxin (lipopolysaccharide) ออกมา อาการต่าง ๆ ที่ปรากฏคือ มีไข้ เจ็บคอ ปวดศีรษะ เหนื่อยออก malaise, tachycardia (Gelfand และคณะ 1976)

7. ปวดท้อง เป็นอาการข้างเคียงที่พบไม่บ่อยนัก อาจเกิดขึ้นทันทีหรือหลังให้ยา เพ็นนิซิลลินส์โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 8-18 ล้านยูนิต/วัน (Davies และคณะ 1974, Robinson และคณะ 1979)

ข้อควรระวัง (Reynolds 1982)

1. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม เพ็นนิซิลลิน โดยมากมักจะเลือกใช้ อีริโทรรมัยซินแทน
2. ควรให้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคภูมิแพ้หรือแพ้ยาอย่างอื่น
3. ควรระมัดระวังการให้ เพ็นนิซิลลินส์โซเดียม หรือ เพ็นนิซิลลินส์โพลีแซคคาไรด์ ในผู้ป่วยที่มีโรคของไตหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจวาย
4. ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา เพ็นนิซิลลินส์ในขนาดสูงเป็นเวลานานควรมีการติดตามผลจำนวนเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด ถ้าลดต่ำลงมากอาจต้องหยุดยาก็ได้ (Corbett และคณะ 1982)
5. ต้องระวังการเกิด superinfection ในระหว่างใช้ยานี้จากเชื้อที่ดื้อต่อยา เช่น Proteus, Pseudomonas และ candida ผู้ป่วยอาจถึงแก่ความตายได้

การรักษาอาการพิษหรือฤทธิ์ข้างเคียงที่เกิดขึ้น

สำหรับอาการผื่นคันตามผิวหนังจะหายไปในเวลาไม่กี่ชั่วโมงหรือไม่กี่วัน หรือภายหลังจากหยุดยาในบางกรณีอาจต้องใช้ยาแก้แพ้ช่วย (antihistamine) กรณีที่เป็นการแพ้อย่างรุนแรงให้ฉีด adrenalin 0.3-1 มิลลิลิตรเข้ากล้ามเนื้อ บางรายอาจจำเป็นต้องใช้ฉีดเข้า

หลอดเลือดดำ โดยฉีดจาก adrenalin ประมาณ 0.2 มิลลิลิตร ก่อนแล้วจึงฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้นอาจเข้าได้อีกครั้งหนึ่ง แล้วตามด้วยการให้ยาต้านฮีสตามีน เช่น diphenhydramine หรือ chlorpheniramine โดยการฉีดพร้อมกับให้ corticosteroid ทางหลอดเลือดดำ ถ้ามีหลอดลมหดเกร็งรุนแรง (bronchospasm) อาจให้ aminophyllin 250 มก. ทางหลอดเลือดดำได้ ในรายที่มีอาการคัน หรือปวดข้อรุนแรงอาจต้องให้รับประทาน corticosteroid ร่วมด้วย

รายงานการศึกษาเกี่ยวกับการซึมแทรกของยาปฏิชีวนะเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอด

เยื่อหุ้มปอดประกอบด้วยเยื่อ 2 ชั้น ชั้นนอกเรียก parietal pleura ส่วนชั้นในเรียกว่า Visceral pleura ลักษณะของเยื่อทั้งสองเป็น serous membrane เคยมีผู้รายงานว่าในคนปกติจำนวนของเหลวที่ออกมาในช่องเยื่อหุ้มปอดและถูกดูดซึมกลับไปต่อวัน มีมากถึงประมาณร้อยละ 20 ของปริมาณผลาลุ่มๆ เมื่อมีภาวะล้มดุลย์ระหว่างการเกิดและการดูดซึมของของเหลวนี้ พบว่าจะมีของเหลวเหลืออยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid) เพียง 2-3 มิลลิลิตร เท่านั้น สำหรับหล่อลื่นขณะหายใจ แต่ในบางรายอาจมีมากถึง 25-50 มิลลิลิตร ก็ได้ภาวะการมีของเหลวคั่งในเยื่อหุ้มปอด เกิดจากการไม่สมดุลย์กันระหว่างการเกิดและการดูดซึมกลับของของเหลวโดยปกติในช่องเยื่อหุ้มปอดจะมีโปรตีนโดยเฉลี่ย 17.7 กรัม/ลิตร ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับปริมาณโปรตีนใน interstitial fluid อื่น ๆ ดังนั้นการวัดระดับยาปฏิชีวนะในช่องเยื่อหุ้มปอด นอกจากจะมีประโยชน์ทางด้านคลินิกโดยตรงในการรักษาโรคติดเชื้อของ pleural space แล้ว ในแง่ของเภสัชจลนศาสตร์ยังอาจจัด pleural space เป็น partial extracellular compartment อันหนึ่ง (Lode 1980)

จากการสำรวจรายงานการศึกษาเกี่ยวกับการซึมแทรกของยาปฏิชีวนะเข้าสู่ช่องของเยื่อหุ้มปอด พบว่ามักจะกระทำในผู้ป่วยที่มีน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion) ทั้งนี้เพื่อจะได้เจาะเอาน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดนี้มาศึกษาหาระดับยา ซึ่งเป็นการศึกษาหาระดับและการเปลี่ยนแปลงของยา ณ บริเวณที่ต้องการให้ยาไปออกฤทธิ์โดยตรง รายงานการศึกษาเท่าที่ค้นคว้าได้มีดังนี้

1. Thomas และ Jolly (1967) ได้ศึกษาการซึมผ่านของยา Lincomycin เข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มปอดหลังการผ่าตัดทรวงอก (Thoracotomy) โดยเปรียบเทียบระดับ



ยาที่วัดได้กับขนาด (dose) และวิธีทางให้ยา (route of administration) พบว่าการให้ยานี้ขนาด 600มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 12 ชั่วโมง จะปรากฏระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้เร็วกว่าและสูงกว่าเมื่อให้โดยการรับประทาน ถ้าให้โดยการรับประทานจะต้องให้ขนาด 1 กรัม จึงจะมีระดับยาสูงพอที่จะทำลายเชื้อได้

2. Cole และ Pung (1977) ศึกษาการซึมแทรกของยา Cefazolin เข้าไปในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดโดยให้ยาครั้งเดียวสองขนาดคือ 500 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และ 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสูงกว่าค่า MIC ของยาต่อเชื้อหลายชนิด เช่น *Staphylococcus*, Group A beta-hemolytic streptococcus, *Klebsiella* และ *Haemophilus influenza*

3. Bronsveld และคณะ(1978) หาความเข้มข้นของยา Bacampicillin ในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด โดยให้รับประทานยาขนาด 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียว และขนาด 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แก่ผู้ป่วย 2 กลุ่ม พบว่าระดับยาสูงสุดโดยเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยา 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียวมีค่า 102 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 800 มิลลิกรัม พบระดับยาสูงสุดโดยเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด  $3.91 \pm 2.19$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ภายหลังการให้ยา dose แรก และ  $2.96 \pm 1.92$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ภายหลังการให้ยา dose ที่สาม ซึ่งเป็นระดับที่สูงกว่า MIC ของยานี้ต่อเชื้อทั่ว ๆ ไปรวมทั้งเชื้อ *Haemophilus influenza* ด้วย ทั้งยังพบว่า ค่ากึ่งชีพ (Biological half life) ของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดยาวกว่าในเซรัมมาก

4. Hoffstedt และคณะ(1980) ศึกษาความเข้มข้นของยา Cefuroxime และ doxycycline ในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่ทำผ่าตัดทรวงอก(Thoracic surgery) ซึ่งมีการเจาะดูดเอาน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดออกทิ้ง โดยทำการลุ่มผู้ป่วยเป็น 2กลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้ยา doxycycline ขนาด 100 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมง อีกกลุ่มหนึ่งให้ cefuroxime ขนาด 1,000 หรือ 1,500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ในวันที่ 2 หรือ 3 หลังให้ยาได้เก็บตัวอย่างจากเซรัมและน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่เวลาก่อนให้ dose ต่อไปทันที และหลังจากนั้นอีก 1, 2 และ 4 ชั่วโมง พบว่ายาททั้งสองนี้ผ่านเข้าไปในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้ดี ระดับยา doxycycline ที่ steady level ในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่าสูงกว่า 1.0 มิลลิกรัม/ลิตร สำหรับ cefuroxime พบว่าระดับยาในน้ำช่องเยื่อ

หุ้มปอดในช่วงระยะเวลาที่เก็บตัวอย่างมีค่าสูงกว่า 2.0 มิลลิกรัม/ลิตร และระดับยาสูงสุดในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจะถึงช้ากว่าในเซรัม เนื่องจากระดับยา cefuroxime ในเซรัมที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังให้ยา ยังคงค่อนข้างสูง ดังนั้นจากการที่มีผู้เสนอแนะไว้หลายท่านว่า ระดับยาในน้ำเยื่อหุ้มปอด ภายหลังจากให้ยาไปแล้ว 4 ชั่วโมง จะสูงกว่าระดับยาในเซรัม ผู้วิจัยจึงเสนอว่าการให้ยา cefuroxime ในการรักษาโรคติดเชื้อในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดอาจให้เพียงวันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง) ก็เพียงพอแล้ว

5. Lode H. และคณะ (1980) ได้ศึกษาความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะหลายตัวใน sputum และในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ได้แก่ ยาแอมพิซิลลิน, carbenicillin, cefazolin, cefotaxime, cephradine และ ticarcillin พบว่าความเข้มข้นของยาที่พบได้ใน sputum ค่อนข้างต่ำและยังมีความแตกต่างระหว่างบุคคลมาก นอกจากนี้ยังไม่มีความสัมพันธ์ที่แน่ชัดระหว่างระดับยาใน sputum กับขนาดยาที่ให้เลย สำหรับผลค่าอัตราของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดที่พบจากการศึกษานี้มีลักษณะคล้ายคลึงกับที่ศึกษาจาก interstitial fluid ของปอดในสัตว์ทดลอง ดังนั้นความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดจึงน่าจะใกล้เคียงกับความเข้มข้นของยาใน interstitial fluid ของปอดมากกว่า sputum

6. Taryle และคณะ (1981) ได้ศึกษาความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในเซรัม และในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด พบว่า ยาปฏิชีวนะหลายตัวที่ศึกษาซึมผ่านเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ดี และความเข้มข้นของยาที่พบส่วนใหญ่อยู่ในระดับที่สูงพอที่จะทำลายเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเกิด parapneumonic effusion และ empyema ได้ รายละเอียดของยา ขนาดที่ให้ ระดับยาในเซรัมและในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้แสดงไว้ในตารางที่ ก.2 (ในภาคผนวก ก.) จากผลการทดลองนี้สรุปได้ว่าความเข้มข้นของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่าประมาณ <sup>3</sup> หรือมากกว่าความเข้มข้นของยาในเซรัมที่เวลาเดียวกัน และขนาดของยาที่ให้โดยการฉีดในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ก็ให้ผลเพียงพอในการรักษาโรคติดเชื้อของปอด ผู้วิจัยได้สนับสนุนการใช้ยาปฏิชีวนะเฉพาะชนิดฉีดในโรคติดเชื้อของปอด ทั้งนี้เพราะให้ระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดได้เพียงพอ และในกรณีที่ใช้ยาในกลุ่ม เพนิซิลลินหรือเซฟฟาโลสปอริน ไม่ได้ผลก็สามารถเพิ่มขนาดของยาได้ โดยไม่จำเป็นต้องฉีด intrapleural โดยตรงเพราะยาในกลุ่มดังกล่าวมี Therapeutic index กว้าง

7. Dascher และคณะ (1981) ได้ศึกษาการซึมแทรกของยา bacampicillin และ amoxycillin เข้าสู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยา single dose ในขนาด amoxycillin 750 มิลลิกรัม และ bacampicillin 1,600 มิลลิกรัม พบว่ายา bacampicillin ให้ความเข้มข้นสูงสุดในเซรัมได้เร็วกว่ายา amoxycillin แต่ผ่าน blood-pleural barrier ได้ช้ากว่า amoxycillin นอกจากนี้ ยาแอมพิซิลลิน ยังถูกขับออกจากช่องเยื่อหุ้มปอดในอัตราที่ช้ากว่า amoxycillin ประมาณครึ่งหนึ่ง

8. Welter และคณะ (1982) ศึกษาระดับยา mezlocillin ในผู้ป่วย 10 รายที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยให้ยาขนาด 5 กรัม ค่อย ๆ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ภายในเวลา 30 นาที พบว่าความเข้มข้นของยาในเซรัมที่เวลา 1.5 และ 8 ชั่วโมงภายหลังให้ยามีค่า 53.2 และ 6.5 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ และในช่วงระยะเวลานี้ความเข้มข้นของยาโดยเฉลี่ยในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดมีค่า 22 มิลลิกรัม/ลิตร ซึ่งสูงกว่าค่า MIC ของยาที่ต่อเชื้อหลายชนิด ขนาดยาที่ใช้นี้สามารถครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุของพยาธิสภาพในบริเวณดังกล่าวได้ประมาณร้อยละ 69-84

9. Thys และคณะ (1984) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา amikacin ในผู้ป่วยที่ทำ pleural drainage โดยให้ยาขนาดเดียวกัน (7.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ทางหลอดเลือดดำและ intrapleural injection โดยตรง พบว่าความเข้มข้นโดยเฉลี่ยของยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดภายหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำมีค่า 13.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และยาเข้าสู่ปอดได้โดยเฉลี่ยถึงร้อยละ 80 ของปริมาณยาในเซรัม สำหรับการให้ยาโดยฉีด intrapleural จะพบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดสูงมาก โดยมีค่าเฉลี่ย (mean  $\pm$  SD)  $3,374 \pm 983$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในระหว่างเวลา 30-60 นาที แรกหลังให้ยา ในระหว่างชั่วโมงที่ 2-3 ระดับยาเฉลี่ย (mean  $\pm$  SD) มีค่า  $1,384 \pm 344$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และพบระดับเฉลี่ยที่ระหว่างเวลา 7-8 ชั่วโมง ภายหลังให้ยามีค่า  $288 \pm 145$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ผู้ศึกษาได้เสนอแนะไว้ว่าการให้ยาโดยการฉีดเข้าช่องเยื่อหุ้มปอดโดยตรงอาจมีความจำเป็นในกรณีที่ต้องการให้ได้ยาในระดับสูงตามที่ต้องการ

10. Lastra และคณะ (1984) ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา phosphomycin ในผู้ป่วย 7 คนที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดโดยให้ยาขนาด 30 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ครั้งเดียวทางหลอดเลือดดำพบว่า จลนศาสตร์ของระดับยาในเซรัมเป็น

2-compartment open model ส่วนในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดพบความเข้มข้นสูงสุดโดยเฉลี่ยของยาเท่ากับ  $42.63 \pm 16.03$  ไมโครกรัม/มล. นอกจากนี้ยังได้คำนวณค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ และปรากฏว่าสามารถตรวจพบระดับยาในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นระยะเวลาานกว่าในเซรัมมาก และภายหลังจากการกระจายตัวของยาถึง equilibrium แล้วปรากฏว่าระดับยาในเซรัมและในน้ำเยื่อหุ้มปอดมีความสัมพันธ์กันเป็นเส้นตรงโดยมีค่า  $r = 0.953$

จากรายงานการศึกษาต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นได้นำมาปรับปรุงและใช้เป็นแนวทางในการวิจัยครั้งนี้

#### น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดร่วมกับปอดอักเสบ (Parapneumonic effusion)

ในผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียพบว่ามีการร้อยละ 40 ที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นอาการแทรกซ้อนตามมา ภาวะการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอาจแบ่งได้เป็น 3 ระยะ

1. ระยะที่ 1 น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดยังไม่เกิดเป็นหนอง ผู้ป่วยในระยะนี้อาจได้รับการรักษาโดยการให้ยาเดี่ยว ๆ หรือให้ยาพร้อมกับทำคลอกรรรมผ่าตัดทรวงอกด้วย
2. ระยะที่ 2 มีหนองเกิดขึ้นในน้ำช่องเยื่อหุ้มปอด ระยะนี้จำเป็นต้องได้รับยาพร้อมกับทำคลอกรรรมผ่าตัดทรวงอกด้วย
3. ระยะที่ 3 มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดพร้อมกับมีเยื่อหุ้มปอดหนา ระยะนี้จำเป็นต้องได้รับยาพร้อมกับทำคลอกรรรมทรวงอกเพื่อเลาะเยื่อพังผืดที่บริเวณเยื่อหุ้มปอดทั้ง (Light และคณะ 1980, Limthongkul และคณะ, 1983)