

เอกสารประกอบการสอน
กระบวนวิชา DOS 408381

เรื่อง

การใช้ยาปฏิชีวนะในทางศัลยกรรมช่องปาก

วัตถุประสงค์

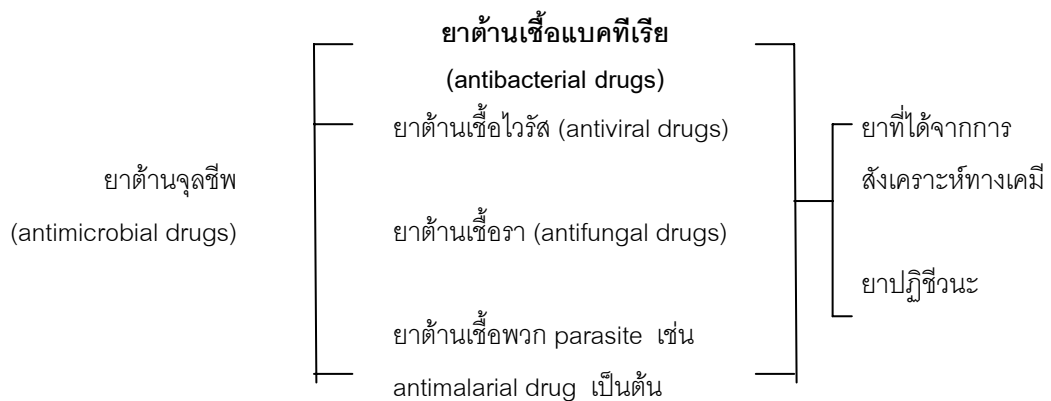
1. เพื่อให้ นักศึกษามีความรู้ ความเข้าใจ หลักการใช้ยาปฏิชีวนะ
2. เพื่อให้ นักศึกษามีความรู้เกี่ยวกับยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้ทางศัลยกรรมช่องปาก
3. เพื่อให้ นักศึกษาสามารถนำยาปฏิชีวนะมาใช้ในทางคลินิกได้

จัดทำโดย....

อาจารย์ ทันตแพทย์วุฒินันท์ จตุพศ
ภาควิชาศัลยกรรมช่องปาก
คณะทันตแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ยาปฏิชีวนะในงานศัลยศาสตร์ช่องปาก (Antibiotics)

ยาปฏิชีวนะนับว่ามีบทบาทสำคัญมากในวงการแพทย์ จนอาจกล่าวได้ว่าปัจจุบันเราอยู่ในยุคของยาปฏิชีวนะ ซึ่งเริ่มตั้งแต่ Sir Alexander Fleming ค้นพบยาปฏิชีวนะชนิดแรกคือ Penicillin เมื่อปี ค.ศ.1929 ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) หมายถึงสารที่สร้างขึ้นโดยจุลินทรีย์ชนิดหนึ่ง ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตหรือทำลายจุลินทรีย์อีกกลุ่มหนึ่ง ส่วนคำว่ายาต้านจุลชีพ (antimicrobial drugs) หมายถึง กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ต่อจุลินทรีย์ไม่ว่าจะเป็นฤทธิ์ยับยั้งหรือทำลายจุลินทรีย์ก็ตาม ยาปฏิชีวนะจึงจัดเป็นยาต้านจุลชีพด้วย ดังนั้นคำว่ายาต้านจุลชีพจึงเป็นเทอมที่ใช้เรียกโดยรวมๆ ไม่ได้เฉพาะเจาะจงลงไป เพื่อความเข้าใจที่ง่ายขึ้นจะสรุปเป็น diagram ดังนี้



การจำแนกประเภทยาปฏิชีวนะ

ยาปฏิชีวนะมีการแบ่งเป็นประเภทต่างๆ ได้หลายแบบ แล้วแต่หลักเกณฑ์ในการจำแนก

ก. จำแนกตามสูตรโครงสร้างทางเคมี

1. Beta-lactam antibiotics
 - Penicillins group
 - Cephalosporins
 - Carbapenems
 - Monobactams
2. Tetracyclines groups เช่น tetracycline, doxycycline, minocycline
3. Aminoglycosides เช่น streptomycin, kanamycin, gentamicin, amikacin
4. Sulfonamides
5. Quinolones
6. Macrolides
7. Lincomycins
8. Polypeptides
9. Nitrofurans

10. Rifamycins
11. Chloramphenicol

ข. จำแนกตามขอบเขตการออกฤทธิ์

1. Broad spectrum ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียทั้งพวกแกรมบวกและแกรมลบ และมีฤทธิ์ต่อไวรัสบางชนิด พวกโปรโตซัว rickettsiae ได้แก่ tetracyclines, chloramphenicol
2. Medium spectrum เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกและลบ แต่ไม่มีผลต่อไวรัส ได้แก่ sulfonamides
3. Narrow spectrum เป็นยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรีน้อยชนิด เช่น penicillins ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวก, aminoglycosides มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมลบ เป็นต้น

ค. จำแนกตามฤทธิ์ต่อจุลชีพ

1. ฤทธิ์ฆ่าจุลชีพ (bactericidal)
2. ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ (bacteristatic)

ง. จำแนกตามกลไกการออกฤทธิ์ต่อเซลล์ของจุลชีพ

1. ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ได้แก่กลุ่ม penicillins, กลุ่ม cephalosporins, vancomycin, bacitracin, cycloserine เป็นต้น
2. ออกฤทธิ์ต่อเซลล์เมมเบรน ได้แก่ polymyxins, gramicidin, amphotericin B, nystatin เป็นต้น
3. ขัดขวางการสร้าง nucleic acid ได้แก่ rifamycins, quinolones, metronidazole
4. ยับยั้งการสร้างโปรตีน ได้แก่ tetracyclines, aminoglycosides, chloramphenicol, erythromycin, lincomycin
5. รบกวน metabolite ที่จำเป็นต่อการดำรงชีพของแบคทีเรีย ได้แก่ sulfonamides, trimethoprim, isoniazid

กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะ

1. การออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ผนังเซลล์แบคทีเรียแกรมบวกแบ่งเป็น 2 ชั้น คือชั้นในติดกับเซลล์เมมเบรน ประกอบด้วยสารพวก peptidoglycan ยากลุ่ม penicillins ออกฤทธิ์โดยขัดขวางการสร้าง peptidoglycan ในผนังเซลล์ของแบคทีเรีย
2. การออกฤทธิ์ต่อเซลล์เมมเบรน แบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ
 - ทำให้ส่วนประกอบของเมมเบรน ผิดปกติ
 - ทำให้การดูดซึมของ ions ผิดปกติ
 - ผลต่อเอ็นไซม์ที่เมมเบรน
3. การออกฤทธิ์ต่อการสร้าง nucleic acid
 - ขัดขวางการทำงานของ DNA
 - ขัดขวางเอ็นไซม์ของการสังเคราะห์ nucleic

4. การออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีน เช่น tetracyclines จับกับ ribosome ส่วน 30S ขัดขวางไม่ให้ amino acyl tRNA ไปรวมกับ mRNA – ribosome complex ทำให้สาย peptide ที่กำลังสร้างดำเนินต่อไปไม่ได้
5. การออกฤทธิ์รบกวน metabolite ของเซลล์

การออกฤทธิ์อย่างเลือกเฟ้นของยาปฏิชีวนะ (Selectivity of action)

ยาปฏิชีวนะที่ดีควรเป็นยาซึ่งออกฤทธิ์ต่อเฉพาะตัวจุลชีพ แต่ไม่มีผลต่อร่างกายผู้เข้ายา การออกฤทธิ์อย่างเลือกเฟ้น (selective) นี้เกิดเนื่องจากเป้าหมายของการออกฤทธิ์ที่มีอยู่เฉพาะตัวจุลชีพ เช่น ยาในกลุ่ม penicillins ซึ่งออกฤทธิ์ต่อการสังเคราะห์ peptidoglycan ในผนังเซลล์แบคทีเรีย แต่ไม่มีโครงสร้างนี้ในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

Principle of antibiotic therapy

ในการที่ทันตแพทย์จะตัดสินใจใช้ antibiotics ในการรักษาผู้ป่วยนั้น ควรยึดหลักต่อไปนี้เพื่อพิจารณาว่าจะให้ antibiotics แก่ผู้ป่วยหรือไม่

1. มีอาการที่แสดงออกบ่งชี้ว่าเป็นการติดเชื้อหรือไม่ (presence of infection) อาการของ infection ที่มีกพบบ่อยโดยเฉพาะบริเวณช่องปากและขากรรไกรได้แก่ pain, swelling, surface erythema, pus formation, limitation of mouth opening ส่วนอาการทาง systemic เช่น มีไข้ (fever) ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) และเมื่อเจาะตรวจเลือดจะพบการเพิ่มสูงของ white blood cells เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตามในทางคลินิกทันตแพทย์มักสับสนได้บ่อย ๆ กับอาการบางอย่างของผู้ป่วยที่ไม่ใช่ infection แต่ทันตแพทย์คิดว่าใช่ จึงให้ยา antibiotic แก่ผู้ป่วย ซึ่งเป็นการไม่ถูกต้อง อาการที่ไม่ใช่ infection ยกตัวอย่างเช่น

- อาการปวดฟันของผู้ป่วยที่เป็น pulpitis โดยไม่มีอาการบวม (swelling) ไม่มี trismus และไม่มีไข้ อาการปวดดังกล่าวเกิดจาก inflammatory process ใน pulp มีไข้เกิดจาก infection
- อาการปวดและบวมหลังผ่าฟันคุดได้ 2-3 วัน ถือเป็นอาการที่ปกติ ซึ่งเกิดจาก inflammatory process ของร่างกาย แต่ถ้าผู้ป่วยมีปวด บวมร่วมกับมีไข้ถึงจะเริ่มนึกถึง infection แต่อย่างไรก็ตามควรพิจารณาอย่างอื่นประกอบ เช่น ลักษณะของแผล pus formation มีหรือไม่ เป็นต้น
- อาการไข้หลังการดมยาสลบที่ใช้เวลานาน ๆ อาจเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของการดมยาสลบ เช่น ภาวะถุงลมอักเสบ (atelectasis) อาจมีไข้เกิดจากมี infection ของแผลผ่าตัดก็ได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีไข้ ควรตรวจหาสาเหตุให้แน่นอนว่ามี sources มาจากไหน และสาเหตุนั้นเป็น infection หรือไม่

2. สภาพภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (state of host defenses) ในคนปกติทั่วไประบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (host defenses) จะมีบทบาทสำคัญมากในการป้องกันและทำลายการติดเชื้อ เช่น ขบวนการอักเสบก็เป็น host defenses อย่างหนึ่งที่ทำให้มีการเคลื่อนที่ของ white cells และ exudation of antibodies เข้ามาในบริเวณที่เกิดแผล เพื่อทำลายเชื้อโรคถ้าระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเสียไป หรือลดน้อยลงไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตามจะทำให้มีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายขึ้น ปัจจัยที่จะทำให้ภูมิคุ้มกันเสียมีหลายสาเหตุ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางระบบสรีรวิทยาบางอย่าง โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่บางชนิด ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) และการใช้ยาบางอย่าง ดังนั้นการให้ยา antibiotics ในผู้ป่วย สิ่งหนึ่งที่จะช่วยแพทย์ตัดสินใจคือการประเมินสภาพร่างกาย สภาพภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยรวมทั้งการซักประวัติทางการแพทย์

3. การเจาะและระบาย (surgical drainage and incision) รวมทั้งการกำจัดสาเหตุของการติดเชื้อออก เช่น การถอนฟัน ในบางกรณีมีความจำเป็นเพื่อเป็นการลด pressure และกำจัดเชื้อที่อยู่ใน pus formation หรือ cellulitis อันจะทำให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน และยาปฏิชีวนะมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น เพราะเมื่อ pressure ลดลงจะเพิ่ม vascular flow เข้ามาในบริเวณที่ติดเชื้อมากขึ้น ในการติดเชื้อบางรายที่ไม่รุนแรง และ host defenses ของผู้ป่วยอยู่ในสภาพดี การกำจัดสาเหตุออกก็อาจเพียงพอโดยไม่ต้องใช้ antibiotics เช่น ในรายที่มีฟันเป็น dento alveolar abscess และมี localized abscess ที่ buccal gum โดยที่ยังไม่มีการกระจายของการติดเชื้อไปยัง oral tissues รอบ ๆ หรือไปยัง deep fascial spaces หรือไม่มี signs of infection ที่รุนแรง การรักษาโดยการถอนฟันซึ่งที่เป็นสาเหตุนั้นออกเพียงอย่างเดียวก็พอ

หลังจากที่ทราบแล้วว่าเมื่อไรจึงควรใช้ antibiotics เราก็ควรมาทราบต่อว่าถ้าจะใช้จะมีหลักเกณฑ์อย่างไรในการเลือกจะใช้ยาตัวไหนดีจึงจะเหมาะสมกับการติดเชื้อและผู้ป่วยนั้น ๆ หลักเกณฑ์ที่ช่วยแพทย์ตัดสินใจเลือกชนิด antibiotics มีดังต่อไปนี้

1. การสืบหาเชื้อที่เป็นสาเหตุ (identification of the causative organism) โดยการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการจาก specimens ของผู้ป่วยติดเชื้อ เช่น หนอง, เลือด, เนื้อเยื่อบริเวณที่ติดเชื้อ เป็นต้น สำหรับในทางปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อจะเริ่มตั้งแต่พบผู้ป่วย โดยไม่ต้องรอให้ทราบผลการเพาะเชื้อ ซึ่งเรียกรักษาว่า empirical therapy และ antibiotics ที่ใช้ (empirical antibiotics) แพทย์ก็จะเลือกตารางข้อมูลการศึกษาที่มีการรวบรวมไว้ว่าโดยส่วนมากแล้ว การติดเชื้อบริเวณตำแหน่งใดของร่างกาย ลักษณะแบบใด จะมีเชื้ออะไรเป็นสาเหตุ ยกตัวอย่างการติดเชื้อที่มีสาเหตุจากฟัน (odontogenic infection) มีข้อมูลจากการศึกษาที่ใช้เป็นเกณฑ์ในการเลือก antibiotics คือ เชื้อที่เป็นสาเหตุจะพบ mixed infection (ทั้ง aerobic และ anaerobic bacteria) เป็นส่วนใหญ่ประมาณ 70% แบบที่เกิดจากเชื้อ aerobes ล้วน ๆ 5% และเกิดจากเชื้อ anaerobes ล้วน ๆ 25% ในบรรดาเชื้อ aerobes ของ odontogenic infection จะพบ streptococcus มากที่สุด (ประมาณ 95%) สำหรับ anaerobes จะพบได้หลาย ๆ ตัว ที่มากที่สุดได้แก่ anaerobic streptococcus (Streptococcus intermedius), Peptostreptococcus, Peptococcus, Bacteroides และ Fusobacterium จากข้อมูลข้างต้นนี้จะสรุปว่า antibiotic ที่ใช้ได้ผลใน odontogenic infection จะต้องมีฤทธิ์ต่อ Streptococcus และเชื้อ anaerobes โดยในระยะเริ่มแรก (early infection) antibiotic ที่มีฤทธิ์ต่อ Streptococcus จะจำเป็นกว่าในขณะที่ในระยะ late stage (มี chronic abscess) เชื้อ anaerobes มีจำนวนเพิ่มขึ้น จึงต้องการ antibiotic ที่มีฤทธิ์ต่อ anaerobes มากกว่า

จากข้อมูลทั้งหมดจะเห็นว่า การส่งเพาะเชื้อ (culture) ไม่จำเป็นต้องทำทุกราย เช่น ในรายที่มีการติดเชื้อระดับรุนแรง น้อยและปานกลางยกเว้นในรายที่รุนแรงมาก และยังมีหลักเกณฑ์ที่จะช่วยตัดสินใจว่าควรส่งเพาะเชื้อเมื่อใดคือ

1. ได้รับการรักษามามากกว่า 3 วันแล้วอาการไม่ดีขึ้น
2. เป็นการติดเชื้อหลังการผ่าตัด (postoperative infection)
3. เป็นการติดเชื้อที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent infection)
4. สงสัยเป็นการติดเชื้อ actinomycosis
5. Osteomyelitis

อย่างไรก็ตาม empirical therapy ก็เป็นวิธีที่เหมาะสมในหลาย ๆ รายและแพทย์โดยทั่วไปนิยมใช้

2. การหาความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อ (antibiotic sensitivity) ในบางครั้งการทราบชนิดของเชื้อเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอที่แพทย์จะตัดสินใจเลือกใช้ antibiotic หรืออาจจะใช้ไปแล้ว แต่ไม่ได้ผลดังนั้นก็อาจต้องมีการทำ sensitivity test เพื่อทราบต่อไปอีกว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุที่พบนั้นตอบสนองต่อ antibiotic ชนิดใด เพราะปัจจุบันมีเชื้อหลายสายพันธุ์พัฒนาตัวเองสามารถทนต่อฤทธิ์ของ antibiotic ที่เคยทำให้เกิดการติดเชื้อขึ้น เช่น เชื้อในกลุ่ม Staphylococcus aureus และ Staphylococcus epidermidis species บางสายพันธุ์มีการสร้างเอนไซม์ penicillinase ทำให้เชื้อทนต่อ penicillin ดังนั้นการใช้ยา penicillin G จึงไม่ได้ผลใน odontogenic infection บางรายที่มีเชื้อเหล่านี้ร่วมด้วย

3. ควรเลือก antibiotic ที่เฉพาะเจาะจง และขอบเขตการออกฤทธิ์แคบที่สุด (specific-narrow spectrum) ถึงแม้ผล sensitivity test จะออกมาหลายชนิดต่อเชื้อนั้นๆ ยกตัวอย่างเช่น เชื้อ streptococcus ไวต่อ penicillin, cephaalsporin และ tetracycline แต่เราเลือกใช้ penicillin เป็นตัวแรกเพราะมีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ streptococcus และเป็น narrowest spectrum ส่วนยาอีก 2 ตัวออกฤทธิ์ต่อกลุ่ม gram-negative organisms ด้วย ซึ่งไม่ใช่กลุ่มเป้าหมายในที่นี้และอาจทำให้เกิดการพัฒนาของเชื้อเป็นเชื้อดื้อยาด้วย ยายิ่ง broad spectrum ก็ยิ่งไปกระตุ้น และมีผลต่อเชื้อได้มากชนิดและเกิดการดื้อยามากขึ้นโดยไม่มีควมจำเป็นจะต้องใช้ฤทธิ์ของ antibiotic ต่อเชื้อเหล่านั้น เพราะไม่ใช่สาเหตุของ infection

4. เลือกใช้ยาที่มีพิษน้อยที่สุด จากความจริงที่ว่าไม่มียาตัวไหนในโลกที่ไม่มีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์เลย คือยาทุกตัวล้วนสามารถทำให้เกิด side effects ได้ทั้งนั้นไม่มากก็น้อยแล้วแต่โอกาส การเลือกใช้ขึ้นอยู่กับความเหมาะสม ตัวอย่างเช่น สมมุติว่ามี odontogenic infection ชนิดหนึ่ง แพทย์ผู้รักษาส่ง specimen ไปทำ sensitivity test ต่อ antibiotic ผลออกมาปรากฏว่าเชื้อ sense ต่อ penicillin และ chloramphenicol แต่ควรเลือกใช้ penicillin ด้วยเหตุผลที่ว่า chloramphenicol เป็นยาที่มีพิษสูงโดยกดไขกระดูกทำให้มีความผิดปกติของการสร้างเม็ดเลือดได้ และอันที่จริง chloram ก็มีประสิทธิภาพไม่มากนักต่อ odontogenic infection

5. ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย (patient's drug history) เช่น ประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วยทำให้แพทย์หลีกเลี่ยงยาที่คิดว่าจะทำให้ผู้ป่วยแพ้หรือใช้ด้วยความระมัดระวังมากขึ้น นอกจากนี้การออกฤทธิ์รบกวนกันของยาต่างชนิดกัน (drug interactions) เมื่อใช้ร่วมกัน อาจเป็นการเสริมฤทธิ์หรือลดประสิทธิภาพของยาลงได้ และบางครั้งอาจมีผลแทรกซ้อนตามมา การซักผู้ป่วยถึงยาที่กำลังใช้อยู่จึงมีความสำคัญ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยหญิงที่กำลังอยู่ในช่วงทานยาคุมกำเนิด อยู่เมื่อได้รับยา antibiotic พวก penicillin, ampicillin, amoxicillin, tetracyclines และ erythromycin เข้าไป จะทำให้ลดประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดลง หรือการรับประทานยาพวก tetracyclines ร่วมกับยา antacids หรือนมจะทำให้การดูดซึมของ tetracyclines น้อยลง เป็นต้น

6. ควรเลือกใช้ antibiotics ที่มีฤทธิ์ bactericidal มากกว่าเลือกใช้แบบ bacteriostatic เพราะว่า bactericidal antibiotic มีข้อดีกว่าคือ

ก. สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียให้ตายได้ โดยไม่ต้องกังวลเมื่อใช้ในรายที่มี host defenses ต่ำ ส่วนพวก bacteriostatic เพียงแต่ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียเมื่อยาถูกกำจัดออกไปจากร่างกายเชื้ออาจจะเจริญขึ้นมาอีก

ข. ออกฤทธิ์เร็วกว่าพวก bacteriostatic

ค. สามารถยืดหยุ่นช่วงเวลาการให้ยาได้ (dosage intervals)

7. ควรเลือกใช้ยา antibiotic ที่ได้รับการยอมรับมากกว่าว่าให้ผลสำเร็จในการรักษา และได้รับการพิสูจน์มาแล้วมากกว่า เช่น การใช้ penicillin ในการรักษา oral infection ซึ่งยังถือว่าเป็น drug of choice แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการค้นพบ antibiotics ใหม่ ๆ ขึ้นมา และมีการค้นพบเชื้อโรคใหม่ ๆ ด้วย อย่างเช่นพวก tetracyclines, erythromycin,

lincomycin และ clindamycin ซึ่งดูเหมือนจะดีกว่า penicillin ก็ตาม แต่ก็ยังมี adverse reactions หลายประการ และ penicillin เองก็มีประวัติว่ารักษา oral infection ได้ผลดีมาตลอดโดยไม่มีปัญหาอะไร และไม่มีเหตุผลอะไรที่เพียงพอที่เลิกใช้ penicillin ใน oral infection แล้วไปใช้ new antibiotics แทน การที่จะเลิกใช้ยาตัวใหม่ ๆ นั้น ควรดูว่ามีข้อบ่งชี้ที่เด่นชัด

8. ราคาของยา (cost of the antibiotic) เป็นสิ่งที่แพทย์ควรคำนึงถึง ไม่ควรใช้ยาที่แพงโดยไม่จำเป็น ถ้าในขณะที่ยาราคากว่าก็ให้ประสิทธิภาพการรักษาเหมือนกัน

Principle of antibiotic administration

1. Proper dose
2. Proper time interval
3. Proper route of administration
4. Combination antibiotic therapy

1. **Proper dose** ปริมาณยาที่ใช้ในการรักษาต้องเพียงพอที่จะทำให้เกิดการยับยั้งหรือกำจัดเชื้อได้ โดยไม่มีอันตรายต่อผู้ป่วยที่ใช้ยาเราเรียกปริมาณยานี้ว่า therapeutic dose โดยปกติแล้วจะคิดโดยเป็นปริมาณยาที่สามารถทำให้เกิดค่าความเข้มข้นของยาที่สูงสุดในกระแสโลหิตเป็น 3 – 4 เท่าของค่า MIC ของ antibiotic นั้นต่อ specific bacteria ยกตัวอย่างสมมุติว่าผู้ป่วยติดเชื้อ penicillinase – producing staphylococcus และแพทย์จะใช้ยา cephalexin ในการรักษา ค่า MIC ของ Cephalexin ต่อเชื้อตัวนี้ประมาณ 6.0 ug/ml ดังนั้นในการรักษาต้องใช้ระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือด (plasma level) 3 เท่าของ 6.0 ซึ่งก็คือ 18 ug/ml จึงจะสามารถกำจัดเชื้อนี้ได้ จะเห็นว่าการใช้ cephalexin ปริมาณ 500 mg. โดยวิธีการกินจึงจะทำให้เกิดระดับความเข้มข้นสูงสุดใน plasma เป็น 17 ug/ml (ใกล้เคียง 18) เพราะฉะนั้น 500 mg. จึงเป็น therapeutic dose ของ cephalexin เมื่อให้โดยการกิน

หมายเหตุ ค่า MIC ย่อมาจาก Minimum Inhibitory Concentration ซึ่งหมายถึงค่าความเข้มข้นน้อยที่สุดที่ยังสามารถยับยั้งเชื้อได้ ถ้าในกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียจะมีอีกค่าคือ MBC ด้วย (Minimum Bactericidal Concentration) ค่าเหล่านี้ได้มาจากการทดลองทางห้องปฏิบัติการ

2. **Proper time interval** โดยปกติแล้วช่วงเวลากการให้ยา antibiotic ที่สามารถทำให้ระดับยาอยู่ใน therapeutic dose จะมีค่าเป็น 4 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยานั้น (half life) ซึ่งค่า half life ก็คือเวลาที่ใช้ในการกำจัด (excretion) ยาที่ absorption มาแล้วออกไปได้ครึ่งหนึ่งของปริมาณทั้งหมด ยกตัวอย่างเช่น Pen V. มีค่า half life เกือบ 1 ชั่วโมง นั่นคือหลังจากยาทั้งหมดที่เข้าสู่ร่างกายและถูก absorb เข้ากระแสโลหิตหมดแล้วต่อจากนั้น 1 ชั่วโมง ปริมาณยาในกระแสโลหิตจะลดลงครึ่งหนึ่งเนื่องจากถูกร่างกายกำจัดออกไป ดังนั้นช่วงเวลากการให้ยา Pen V. ที่เหมาะสมคือทุก 4 ชั่วโมง (4 เท่าของ half life) จึงจะสามารถคงระดับยาให้มีผลต่อการรักษาการติดเชื้อได้ แต่ในทางปฏิบัติเราให้ 4 เวลาในหนึ่งวัน (tid, ac + he) นั่นคือทุก ๆ 6 ชั่วโมง เพราะเพื่อความสะดวกในการรับประทานยาของผู้ป่วยตามมื้ออาหาร และยาในกลุ่ม Penicillin เป็น bactericidal สามารถยืดหยุ่นช่วงเวลากการให้ยาได้

ยา antibiotic ส่วนใหญ่ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยทางไต ในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไตผิดปกติทำให้การกำจัดยาช้ากว่าปกติ ดังนั้นควรยืดระยะช่วงเวลากการให้ยาออกไปให้นานกว่าคนทั่วไป เพื่อป้องกันมิให้เกิด overdose เนื่องจากระดับของยาในกระแสโลหิตสูงเกินไป และเกิดผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย

3. **Proper route of administration** ทางที่จะบริหารยา antibiotic มีหลายรูปแบบ เช่น ทางปากโดยการกิน ทางการฉีดเข้าเส้น และทางารฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การเลือกจะใช้วิธีใดขึ้นอยู่กับปัจจัยก็คือตัวผู้ป่วยเอง สภาพความรุนแรงของโรคติดเชื้อ ความสะอาด ฯลฯ เป็นต้น เช่นในโรคติดเชื้อ odontogenic infection ที่เข้าถึง facial space หลาย space และมีอาการรุนแรงควรให้ยาโดยการฉีด เพื่อให้ได้ระดับยาในกระแสโลหิตสูง และออกฤทธิ์ได้ไว และควรรับผู้ป่วยไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล

4. **Combination antibiotic therapy** ในบางครั้งการใช้ยา antibiotic ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดในการรักษาโรคติดเชื้อก็จำเป็น แต่ควรมีข้อบ่งชี้คือ

- ต้องการเพิ่มขอบเขตการกำจัดเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรง และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต เช่นมีอาการ sepsis โดยยังไม่ทราบสาเหตุ
- ต้องการเพิ่มฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อก่อโรค (bactericidal effect) ที่เฉพาะเจาะจง เช่น การใช้ยา Penicillin ร่วมกับ Aminoglycoside ในการป้องกันการเกิด subacute bacterial endocarditis (SBE) และ prosthetic valve endocarditis (PVE) ระหว่างการถอนฟัน
- ป้องกันเชื้อที่ดื้อยาได้ง่าย การให้ยาหลายอย่างขณะเดียวกันจะทำให้เชื้อมีโอกาสพัฒนาการดื้อยาได้ยากขึ้น เช่น การรักษาวัณโรคโดยให้ยาาร่วมกันหลายชนิด

การตรวจและประเมินผู้ป่วยขณะรักษาด้วย antibiotic (Monitoring the patient)

ขณะรักษาผู้ป่วยด้วย antibiotic ควรมีการตรวจประเมิน และติดตามผลการรักษาตลอดเวลาเพื่อดู

1. การตอบสนองต่อการรักษา (Response of treatment)
2. มีผลข้างเคียงของยาหรือไม่ (Development of adverse reactions)
3. เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน และติดเชื้อซ้ำอีกหรือไม่ (Superinfection and recurrent infection)

Therapeutic used of antibiotics in maxillofacial surgery

Abscess ในกรณีของ acute dentoalveolar cellulitis and abscess ควรใช้ antibiotic ในการรักษา ซึ่งยาที่เป็น drug of choice ได้แก่ penicillin แต่อย่างไรก็ตามควรร่วมไปกับ endodontic therapy, ถอนฟันหรือการทำ surgical drainage ด้วย ส่วนใน chronic dentoalveolar abscesses ไม่มีความจำเป็นต้องใช้ antibiotic

Pericoronitis กรณี acute pericoronitis ที่รุนแรงคือผู้ป่วยปวดมาก บวม มีหนอง มีไข้ จำเป็นต้องใช้ antibiotic และร่วมกับถอนฟันที่เป็นสาเหตุออก ในบางกรณีผู้ป่วยมีอาการ trismus มาก ๆ ไม่สามารถทำการถอนฟันหรือผ่าฟันคุดได้เลย จะต้องให้ antibiotic ไปก่อน รอจนกระทั่งอาการดีขึ้นจึงมาถอนฟันภายหลัง ส่วน pericoronitis ที่ไม่รุนแรงอาจถอนฟันที่เป็นสาเหตุออกเพียงอย่างเดียว โดยไม่ต้องให้ antibiotic เลยก็ได้ drug of choice ก็คือ penicillin

Osteomyelitis มีความจำเป็นต้องใช้ antibiotic ในการรักษา ซึ่งมักร่วมกับ surgical treatment และจะต้องใช้ long term มากกว่า infection ของ soft tissues ในการรักษา osteomyelitis ด้วย antibiotic ควรมีการส่ง culture หาเชื้อที่เป็นสาเหตุ โดยใช้ specimens ที่เป็น tissue ที่ได้จากการทำ surgery หรือ biopsy เพราะเชื้ออาจมีทั้ง aerobes และ anaerobes

Fractures antibiotic มักจะใช้ในการ management compound maxillofacial fractures เพราะ fracture ชนิดนี้มีการฉีกขาดของ tissue ทำให้บริเวณรอยกระดูกหักได้รับการ contaminated จากเชื้อภายนอกไม่ว่าจะเป็นจากใน

หรือนอกช่องปาก การให้ antibiotic ควรเริ่มให้ทันทีทันใด และต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 10 ถึง 14 วัน เพื่อหวังผลการรักษา drug of choice ของ maxillofacial fractures คือ penicillin เช่นกัน

Soft tissue wounds ในแผลบางชนิดก็ไม่มี ความจำเป็น ต้องใช้ antibiotic เช่นแผลที่สะอาด สามารถทำ debridement ได้ดี ส่วนแผลที่ควรใช้ antibiotic ได้แก่ แผล through-and-through (มีการทะลุระหว่างในปากและนอกปาก, แผลที่ได้รับบาดเจ็บมานานเกิน 6 ชม. เนื่องจากผ่านการ contaminated จากเชื้อมานานพอควร, แผลถูกกัดไม่ว่าจากคนหรือสัตว์ ซึ่งแผลชนิดนี้เสี่ยงต่อ infection สูง ควรเปิดแผลไว้ก่อนและทำแผล ยังไม่ควรเย็บปิดทันที แต่ถ้าต้องเย็บปิดเลย ควรเลือก antibiotic พวก amoxicillin with clavulanic acid (Augmentin) เป็น drug of choice

Prophylactic antibiotics

ในงานทางศัลยกรรมนอกจากใช้ antibiotic ในการรักษาการติดเชื้อแล้วยังมีการใช้ในการป้องกันการติดเชื้อด้วย เช่น ป้องกันการติดเชื้อของบาดแผล, ป้องกันการเกิด metastatic infection เป็นต้น และถึงแม้การใช้ antibiotic ในการป้องกันการติดเชื้อ จะมีประโยชน์มากมาย เช่น ลดอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อ อัตราการตายของผู้ป่วยจากการติดเชื้อลดลง ลดค่าใช้จ่ายของการรักษาพยาบาล ผู้ป่วยไม่ต้องอยู่โรงพยาบาลเป็นเวลานาน เป็นต้น แต่ก็ยังมีผลเสียได้ เช่น อาจทำให้มีการพัฒนาของเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้น ยึดระยะเวลาการแสดงผลของการติดเชื้อทำให้แพทย์เข้าใจผิดว่าไม่มีการติดเชื้อเกิดขึ้น เป็นต้น ดังนั้นในการใช้ prophylactic antibiotic จึงควรมีหลักการ คือ

1. การผ่าตัดที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อสูง
2. ควรทราบชนิดของเชื้อที่เกี่ยวข้องก่อน
3. ควรทราบว่าเชื้อไวต่อ antibiotic ชนิดใด
4. เพื่อให้การทำ prophylaxis ได้ผลดี ควรให้ antibiotic ก่อน operation หรือก่อนเกิด contamination
5. dose ของยาควรเป็น 4 เท่าของ MIC ของเชื้อที่เป็นสาเหตุ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วการให้ยา antibiotic prophylaxis จะให้ลักษณะ short-term administration of a narrow spectrum antibiotic

จากหลักการในข้อ 1 จะแบ่งแผลผ่าตัดตามความเสี่ยงต่อการติดเชื้อออกได้เป็น 4 ประเภท (แบ่งโดย The Committee on Control of Surgical Infections of the Pre-and Post-Operative Care Committee of the American College of Surgeons)

Class I Clean Wound เป็นแผล nontraumatic ไม่มี inflammation มาก

Class II clean contaminated เป็น nontraumatic wound เช่นกัน แต่จะมีการปนเปื้อนบ้างเช่นจาก GI tract, จากระบบ respiratory tract

Class III contaminated บาดแผล (traumatic wound) จากสิ่งของที่ไม่สกปรก หรือแผลผ่าตัดที่มีการปนเปื้อน เช่นจาก GI tract, แผลที่กรีดผ่านบริเวณที่มี acute inflammation

Class IV dirty wound เป็นแผลบาดเจ็บ (traumatic wound) จากสิ่งของที่สกปรก หรือบาดแผลที่ได้รับมานาน รวมทั้งแผลผ่าตัดบริเวณที่มี acute bacterial inflammation หรือแผลที่กรีดผ่าน clean tissue แต่เป็นทางผ่านของ pus (แผล I + D)

ในทาง oral-maxillofacial surgery แผลผ่าตัดนอกช่องปาก (ที่ไม่ใช่แผล I + D หนอง) จัดเป็น Class I (clean wound) การให้ antibiotic prophylaxis ไม่จำเป็น ยกเว้นในบางกรณีเช่นผู้ป่วยที่ host defense บกพร่อง ใส่ bone graft ใส่ metal prosthesis เป็นต้น ส่วนแผลผ่าตัดในช่องปากทุกชนิดจัดเป็น Class II (clean contaminated -

wound) การจะให้ antibiotic prophylaxis หรือไม่อาจพิจารณาเป็นราย ๆ ไป เช่น การผ่าตัดที่แผลใหญ่, ใช้เวลาทำนาน, trauma มากขณะผ่าตัด, การทำ osteotomy ในช่องปาก เป็นต้น เหล่านี้ควรให้ antibiotic prophylaxis สำหรับแผล CI III และ IV เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากต้องให้ antibiotic prophylaxis แผลที่จัดเป็น CI III (contaminated) เช่น compound fractures เป็นต้น ส่วน CI IV (dirty) เช่น บริเวณที่มีหนอง

จะเห็นว่าการพิจารณาให้ antibiotic prophylaxis นอกจากดูจากชนิดของแผลแล้ว ยังพิจารณาจากปัจจัยร่วมอื่น ๆ ด้วย เช่น ตัวผู้ป่วยเอง nature of operation เป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีการใช้ antibiotic ในการ prophylaxis for metastatic infection ซึ่งการติดเชื้อชนิดนี้จะเป็นการกระจายของเชื้อจากบาดแผลไปยัง susceptible site ของร่างกายแล้วเกิดการติดเชื้อขึ้น การแพร่กระจายของเชื้อมักผ่านทางกระแสโลหิต ซึ่งเรียกว่า bacteremia, metastatic infection ที่มักพบบ่อยได้แก่ (แบ่งตาม susceptible site)

1. Bacterial endocarditis
2. Vascular grafts infection
3. Total joint infection

1. **Bacterial endocarditis** - การติดเชื้อของหัวใจทำให้กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ทำให้การทำงานของหัวใจผิดปกติ อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต bacterial endocarditis นี้ มักเกิดในลักษณะ subacute bacterial endocarditis (SBE) ซึ่งเกิดจากการทำศัลยกรรมในช่องปากได้ โดยมี predisposing cardiac conditions ต่อการเกิด SBE ดังนี้

- Prosthetic cardiac Valves (high risk)
- Congenital cardiac malformations
- Rheumatic Valve disease
- Atherosclerotic Valve disease
- Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis (IHSS)
- Mitral Valve prolapse with insufficiency

ในกรณีเชื้อที่มี virulent สูง ๆ เช่น Staphylococcus aureus อาจทำให้เกิด acute bacterial endocarditis ได้ (ABE)

ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะของหัวใจดังกล่าวควรได้รับ antibiotic prophylaxis ในการทำศัลยกรรมใดๆ ก็ตาม , The American Heart Association ได้กำหนด antibiotic regimen for prevention of SBE และ PVE เมื่อปี ค.ศ. 1984 ไว้ดังนี้ (ตาราง 1)

1. **Vascular grafts** - เป็นพวก alloplastic grafts ซึ่งใช้ในการต่อเชื่อมแทนบางส่วนของเส้นเลือด aorta หรือ iliac การติดเชื้อของ grafts เหล่านี้จะทำให้การไหลของเลือดผ่านเส้นเลือดที่ทำ graft ได้ไม่สะดวกหรือสูญเสียไปเลย ทำให้ organs ที่ถูกเลี้ยงโดยเส้นเลือดนั้นตายจากการขาด blood supplies ได้ โดยปกติ bacteremia จากการถอนฟันธรรมดาจะไม่มีผลต่อ vascular graft ไม่จำเป็นต้องให้ antibiotic prophylaxis ก่อนการถอนฟัน ยกเว้นได้รับการบ่งชี้มาจาก cardiovascular surgeon ผู้ทำการดูแลผู้ป่วยอยู่ว่าผู้ป่วยควรได้ antibiotic prophylaxis

2. **Total joint replacement** - การใส่ข้อต่อเทียมนิยมทำกันมากในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติหรือสูญเสียของ hip joint (ข้อต่อตรงกระดูกสะโพก) โดย orthopedic surgeons ในผู้ป่วยเหล่านี้พบว่าการถอนฟันธรรมดาที่ไม่มีการติด

เชื้อของฟันนั้น transient bacteremia ที่เป็น low virulence จะไม่มีผลต่อ joint นี้ แต่ในขณะที่มี odontogenic infection จึงจะมีความเสี่ยงสูงซึ่งที่จะเกิด infection ของ prosthetic joint ดังนั้นการถอนฟันธรรมดาในผู้ป่วยที่มี prosthetic joint นี้อาจไม่จำเป็นต้องให้ antibiotic prophylaxis แต่ถ้ามี odontogenic infection เกิดขึ้นจะต้องรักษาให้หายโดยเร็วทั้งใช้ยาและ surgery โดยยา antibiotic ที่ใช้รักษาควรเป็น combination therapy ระหว่าง penicillin กับ metronidazole

I. Standard Regimen

A. Oral : Penicillin V

1. Preoperatively 2 g. 1 hour prior to surgery
2. Postoperatively : 1 g. 6 hours after first dose (no repeat doses)

B. Parenteral: Penicillin G

1. Preoperatively : 2,000,000 U aqueous penicillin G IV or IM 30-60 minutes prior to surgery
2. Postoperatively : 1,000,000 U 5 hours after first dose (no repeat doses)

ปัจจุบันใช้ Amoxicillin 2 g. 1 hour prior to surgery เพียง dose เดียว

II. Penicillin – Allergic Patient

A. Oral : Erythromycin

1. Preoperatively : 1 g. 1 hour before surgery
2. Postoperatively : 500 mg. 6 hours after initial dose (no repeat doses)

B. Oral : Cephalosporin*

(Patients unable to tolerate either penicillin or erythromycin)

1. Preoperatively 1 g 1 hour before surgery
2. Postoperatively 500 mg 6 hours after initial dose (no repeat doses)

III. Pediatric Dosage (Children less than 60 pounds)

A. Oral : Penicillin V

1. Preoperatively 1 g 1 hour before surgery
2. Postoperatively 500 mg 6 hours after first dose (no repeat doses)

B. Oral : Erythromycin

1. Preoperatively 20 mg/kg 1 hour before surgery
2. Postoperatively 10 mg/kg 6 hours after first dose (no repeat doses)

C. Parenteral : Penicillin G

1. Preoperatively 50,000 U/kg IM or IV 30-60 minutes before surgery
2. Postoperatively 25,000 u/kg 6 hours after initial dose (no repeat doses)

*Cephalexin or cefaclor may be used (Adapted from American Heart Association: Circulation 70:1123A, 1994)

ตาราง 1 Prophylaxis Regimen For Subacute Bacterial Endocarditis (Topazian RG)

Specific indications for antibiotics

1. **Penicillin** - ยังจัดเป็น drug of choice ของการ initial empirical management of odontogenic infection เพราะด้วยคุณสมบัติที่เป็น bactericidal C narrow spectrum และมีพิษน้อยในผู้ป่วยทั่วไป (ยกเว้นในรายที่แพ้)
2. **Erythromycin** เป็น drug of choice ในการใช้แทน penicillins ในผู้ป่วยที่แพ้ penicillins
3. **Clindamycin** ได้ผลดีในการรักษาการติดเชื้อพวก penicillin resistant anaerobes และรักษา chronic osteomyelitis ได้ดีมาก ยานี้มีฤทธิ์ bactericidal แต่เป็นยาที่มีราคาแพง ไม่ควรใช้เป็น routine ในการรักษา odontogenic infection ทั่วไป
4. **Amoxicillin** - มียาที่ผลิตโดยรวม amoxicillin กับ clavulanic acid ซึ่งเป็น B-lactamase-inhibitor เข้าด้วยกันในเม็ดเดียว ทำให้มีฤทธิ์กว้างขึ้น ครอบคลุมเชื้อ staphylococcus, anaerobes และ aerobics gram negative rods
5. **Metronidazole** ได้ผลดีในการรักษาการติดเชื้อ anaerobes แต่ไม่มีผลต่อเชื้อ acrobates ดังนั้นจึงเหมาะที่จะใช้ในการรักษา chronic abscess หรือใช้ร่วมกับ penicillin ใน odontogenic infection ที่รุนแรง
6. **Imipenem** เป็นยาที่ทนต่อ B-lactamase ได้ดีมาก และมีฤทธิ์เป็น bactericidal ต่อ bacteria หลายกลุ่มเช่น gram-positive cocci, gram-negative rods, anaerobes, enterococci and Pseudomonas

บรรณานุกรม

1. จงกล เทียงดาห์. *เภสัชวิทยา เล่ม 2*. กรุงเทพฯ : อักษรบัณฑิต. 2532
2. นงลักษณ์ สุวรรณพินิจ. *แบบที่เรย์ที่เกี่ยวข้องกับโรค*. กรุงเทพฯ : Noble Print. 2547.
3. Topazian RG, Goldberg MH. *Oral and Maxillofacial infections* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 1987.