

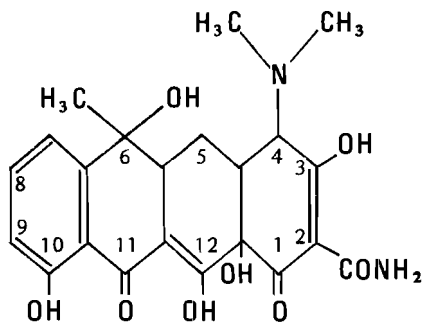
Tetracyclines

อมร ลีลาวัศมี พ.บ.*

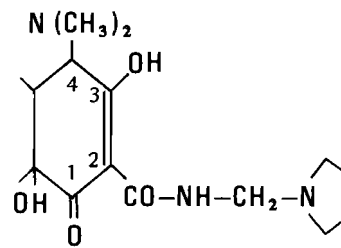
ยาในกลุ่มนี้มีหลายขนานให้เลือกใช้และมีทั้งชนิดฉีดและรับประทาน ยาในกลุ่มนี้ยังมีประโยชน์มากในเวชปฏิบัติทั่วไป ที่นิยมใช้กันมากได้แก่ tetracycline และ doxycycline. โครงสร้างโมเลกุลของยาในกลุ่มนี้จะมีวงแหวน 4 วงอยู่ติดกัน ซึ่งกลายเป็นชื่อสามัญของยารุ่นนี้ จะกล่าวถึงเฉพาะยาที่เคยมีหรือกำลังจำหน่ายอยู่ในประเทศไทย

1. สูตรโครงสร้างเคมีของยาในกลุ่มนี้

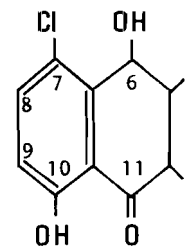
โครงสร้างหลักของ tetracycline



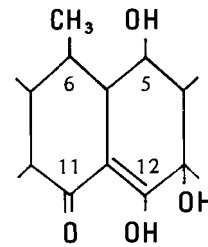
Tetracycline



Rolitetracycline
(N-pyrrolidinomethyltetracycline)



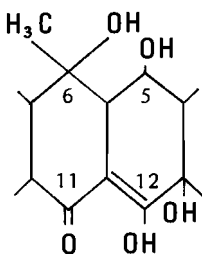
Demethylchlortetracycline



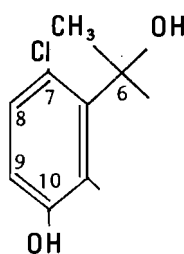
Doxycycline
(alpha-6-deoxytetracycline)

โครงสร้างบางส่วนของยารุ่นอื่นที่แตกต่างไปจากโครงสร้างหลัก

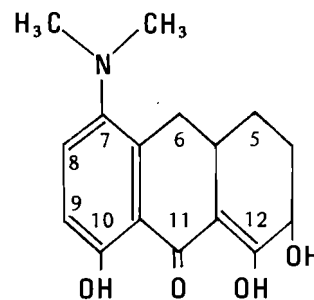
หลัก



Oxytetracycline



Chlortetracycline



Minocycline
(7-dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracycline)

*สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ 1 ชื่อสามัญและชื่อการค้าของยาในกลุ่ม tetracycline.

ชื่อสามัญ	ชื่อการค้า	วิธีบริหาร
Chlortetracycline*	Aureomycin	oral
Demethylchlortetracycline	Ledermycin	oral (เลิกจำหน่ายในประเทศแล้ว)
Rolitetracycline	Reverin	intravenous
Oxytetracycline*	Terramycin	oral, intramuscular, intravenous
Tetracycline*	Achromycin	oral
Minocycline	Minocin	oral, (intravenous)
Doxycycline*	Vibramycin	oral, intravenous

* มีจำหน่ายโดยบริษัทยาภายในประเทศด้วย

() มีจำหน่ายในต่างประเทศ

ชื่อสามัญและชื่อการค้าของยาในกลุ่ม tetracycline ตั้งตารางที่ 1

2. กลไกการออกฤทธิ์

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างโปรตีนโดยจับกับ 30 S subunit ของ ribosome และยับยั้งเอนไซม์ที่จะต่อ aminoacyl-t-RNA กับ ribosome acceptor site นั่นคือจะป้องกัน acylation ของ amino acids ซึ่งทำให้ amino acids ไม่สามารถติดกันเป็นสายได้ ยาออกฤทธิ์กับจุลชีพทั้งที่อยู่ในและนอกเซลล์ ระดับยาที่สูงขึ้นจะยับยั้งการสร้างโปรตีนของเซลล์มนุษย์ได้ด้วย จึงมีผลเป็นแบบ anti-anabolic ในผู้ป่วยที่มีไตพิการ เพราะเซลล์นำ amino acids ไปใช้ได้น้อยลง และอาจจะทำให้ผู้ป่วยหลังผ่าตัดใช้ amino acids ได้ไม่เต็มที่. ฤทธิ์ต่อแบคทีเรียเป็นแบบ bacteriostatic. ยาจะออกฤทธิ์อ่อนลงในน้ำดี

3. จุลชีพที่ไวต่อยา

จุลชีพที่ไวมากต่อยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ จุลชีพหลายชนิดที่ย้อมไม่ติดสีแกรมและให้ผลลบกับวิธีการเพาะเชื้อตามปกติ จุลชีพเหล่านี้ ได้แก่ *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia* และ *Leptospira* ซึ่งยังก่อโรคที่พบได้บ่อยในประเทศไทย

แบคทีเรียแกรมบวกทรงกลม เช่น *Streptococcus pneumoniae*, group A beta hemolytic streptococci มักจะไวต่อยา. ส่วน *S. aureus* และ methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) มีความไวปานกลางต่อยา minocycline และไวน้อยลงต่อ doxycycline. ส่วนแบคทีเรียแกรมบวกทรงแท่ง เช่น *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., ฯลฯ ก็ไวปานกลางต่อยาในกลุ่มนี้เช่นกัน. *Nocardia* ค่อนข้างไวต่อ minocycline มากกว่ายาชนิดอื่น.

แบคทีเรียแกรมลบ เช่น *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*,

E. coli, *Klebsiella*, *Enterobacter* และ *Pseudomonas* spp. มีความหลากหลายและแปรปรวนมากในด้านความไวต่อยา แบคทีเรียที่ยังไวต่อยาได้แก่ *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Campylobacter* spp., *Brucella* spp., *Bartonella bacilliformis*. อย่างไรก็ตามควรรีดยืนยันความไวของเชื้อต่อยาโดยการทำการ susceptibility test ด้วย

เชื้อในกลุ่ม spirochaete เช่น *Treponema pallidum*, *T. pertenue*, *Borrelia recurrentis*, *B. dutton* เป็นต้น จะยังไวต่อยา

จุลชีพอื่นๆ ที่ก่อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และอาจจะไวต่อยาได้แก่ *Calymmatobacterium granulomatis* (จุลชีพก่อโรค granuloma inguinale), *Haemophilus ducreyi*.

ถึงแม้ tetracycline จะยังออกฤทธิ์ต่อเชื้อ anaerobe ได้หลายชนิดแต่ไม่ดีเท่ายาในกลุ่มเพนิซิลลิน, metronidazole, clindamycin และ Augmetin® จึงไม่นิยมใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อ anaerobe ในระยะเฉียบพลันหรือรุนแรง แต่นำมาใช้ได้ในกรณีที่โรคทุเลาลงมากและต้องให้ยานานๆ เช่น ในโรค actinomycosis เป็นต้น.

4. เกณฑ์ขจัดนศาสตร์

การบริหารยาทางปาก พบว่า doxycycline ถูกดูดซึมได้ดีถึงร้อยละ 75 ในทางเดินอาหาร และ minocycline ถูกดูดซึมได้เกือบหมด. ยาชนิดอื่นถูกดูดซึมได้น้อยกว่าและ chlortetracycline ถูกดูดซึมได้น้อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 25 ทางเดินอาหารจะดูดซึม tetracycline ได้เต็มที่เมื่อรับประทานยาในขนาด 250-500 มก. การรับประทานยาแต่ละครั้งในขนาดที่มากกว่า 500 มก. จะไม่เพิ่มระดับยาในซีรัม แต่ยาจะออกเพิ่มขึ้นในอุจจาระ. สำหรับ doxycycline และ minocycline ระดับยาจะสูงขึ้นตามลำดับเมื่อ

เพิ่มขนาดยาถึง 400 มก. ระดับยาในซีรัมจะสูงที่สุดถึง 1-3 มก./ลิตร หลังจากรับประทานยาได้ 2-3 ชั่วโมง. อาหารและยาบางอย่างที่มี divalent และ trivalent cations เช่น aluminium hydroxide, sodium bicarbonate, เกลือ potassium, magnesium และ calcium, ferrous sulphate จะทำให้การดูดซึมยาลดลงได้. ส่วนการดูดซึม doxycycline และ minocycline แทบจะไม่ถูกรบกวนจากอาหารและสารอื่นนอกจาก ferrous sulphate.

Doxycycline และ minocycline รวมกับโปรตีนได้ร้อยละ 95 และ 75 ตามลำดับ ส่วนยานานอื่นรวมกับโปรตีนได้ร้อยละ 40-50.

ยากกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดีรวมทั้งในต่อมลูกหมาก, น้ำคร่ำ, น้ำนม และน้ำดี. ยากกระจายเข้าในน้ำหล่อสมองและไขสันหลังได้ประมาณร้อยละ 1-10 ของซีรัม และสูงถึงร้อยละ 20-40 ของซีรัมเมื่อใช้ minocycline. การอักเสบของเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลังจะทำให้ยาแทรกซึมเข้าได้ดีขึ้นอีก.

ยาร้อยละ 10-25 และ 50-70 ของยารับประทานและยาฉีดตามลำดับ ถูกขับถ่ายออกทางไตโดยส่วนใหญ่ผ่านทาง glomerular filtration. ระดับยาในปัสสาวะอาจสูงถึง 50-300 มก./ลิตร. Doxycycline ขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 40 และ 70 เมื่อให้ในรูปรับประทานและฉีดตามลำดับ และมีระดับยาในปัสสาวะระหว่าง 60-200 มก./ลิตร. ส่วน minocycline ขับออกในปัสสาวะเพียงร้อยละ 5-6 และมีระดับยาในปัสสาวะระหว่าง 4-25 มก./ลิตร ทั้งนี้เพราะยา minocycline มากกว่าร้อยละ 50 จะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายระดับยา tetracycline และ oxytetracycline ในออกจากระจะสูงถึง 200-2,000 ไมโครกรัม/กรัม (ของออกจากระ) เพราะการดูดซึมของยาไม่สมบูรณ์ ยากลุ่มนี้จะสะสมในร่างกายในภาวะไตพิการ ยกเว้น doxycycline เพราะถูกทำลายที่ตับและขับออกทางอื่นได้ด้วยระยะกึ่งชีพของ doxycycline จึงไม่ยารขึ้นและไม่ต้องลดขนาดยา doxycycline ในภาวะไตพิการ ยา minocycline อาจจะไม่สะสมในร่างกายในภาวะไตพิการ แต่ข้อมูลจากการศึกษาที่ได้ยังขัดแย้งกันอยู่ในเรื่องนี้ การรับประทานยากลุ่ม barbiturates และ phenytoin จะทำให้ยากลุ่มนี้ถูกทำลายเพิ่มขึ้นที่ตับ. การทำ hemodialysis ไม่ทำให้ระยะกึ่งชีพของ doxycycline เปลี่ยนแปลง.

5. ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา

ถึงแม้ยากลุ่ม tetracycline จะออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียทรงกลมแกรมบวกได้หลายชนิด เช่น *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae* แต่เนื่องจากยาออกฤทธิ์แบบ bacteriostatic จึงไม่เป็นที่นิยม (penicillin จึงกลายเป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกสำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่มนี้). ส่วนเชื้อแกรมลบ เช่น *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli* และ *Shigella* spp. เป็นต้น จะมีความแปรปรวนมากในด้านความไวของเชื้อต่อยา จึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อกลุ่มนี้.

เนื่องจากเชื้อก่อโรคที่ไวมากต่อยากลุ่มนี้มักจะยอมไม่ติดสีแกรมและให้ผลลบกับวิธีการเพาะเชื้อตามปกติ การใช้ยากลุ่มนี้จึงอาศัยลักษณะคลินิกของผู้ป่วยเป็นสำคัญ ส่วนการตรวจย้อมตัวอย่างด้วยสีแกรมก็เพื่อที่จะวินิจฉัยแยกเชื้อก่อโรคที่ติดสีแกรม เช่น *S. aureus*, *S. pneumoniae* เป็นต้น ออกจากกลุ่มเชื้อที่สงสัยว่าก่อโรค.

5.1 โรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ยานานนี้เหมาะที่จะใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการไอแห้งๆ หรือมีเสมหะใสหรือขุ่นเล็กน้อย ซึ่งเป็นลักษณะของหลอดลมอักเสบเฉียบพลัน ผู้ป่วยบางรายมีอาการไอบ่อยมากโดยเฉพาะผู้ที่ไอตอนกลางคืนและไอติดต่อกันหลายๆ ครั้ง อาจจะมีหรือไม่มีไข้ก็ได้แต่ต้องไม่หอบเหนื่อยในขณะนั่งพัก บางรายอาจจะมีเยื่อปอดแดงจัด เยื่อแก้วหูอักเสบร่วมด้วย หลอดลมอักเสบเฉียบพลันอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัสหลายชนิด, *Mycoplasma*, *Rickettsia* และ *Chlamydia* ถ้าเกิดจากจุลชีพ 3 ชนิดหลังนี้ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น ไข้และไอจะลดลงภายใน 48-72 ชั่วโมงหลังจากได้ยา. *Mycoplasma pneumoniae* และ scrub typhus ในผู้ป่วยบางรายอาจจะทำให้เกิดเงาฝ้าจางๆ ที่ปอดกลีบล่างในภาพรังสีทรวงอกได้ แต่ต้องไม่มีอาการของปอดอักเสบเฉียบพลัน ยกเว้นผู้ป่วยบางรายที่ป่วยมานานเกิน 7 วันอาจจะมีเงาฝ้าที่ปอดกลีบล่างทั้ง 2 ข้าง และลามขึ้นไปถึงปอดกลีบบนได้ มีผู้ป่วยน้อยรายที่จะเป็นมากถึงกับมี adult respiratory distress syndrome.

5.2 โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ผู้ป่วยชายที่มี urethral discharge จำนวนน้อยที่มีลักษณะเหมือนน้ำขุ่นหรือหนอง แต่มักจะไม่มีปัสสาวะขัด จำนวน discharge มีน้อยและพบได้ที่ปลายท่อปัสสาวะในตอนเช้าหลังตื่นนอน ส่วนผู้ป่วยหญิงจะมีตกขาว, ปากมดลูกอักเสบ (mucopurulent cervicitis) และไม่พบหนองจากท่อปัสสาวะ การตรวจย้อม discharge ไม่พบ intracellular gram-negative diplococci. ลักษณะดังกล่าวนี้เข้าได้กับ non-gonococcal urethritis ซึ่งจะตอบสนองดีต่อ doxycycline.

ผู้ป่วยที่มีต่อมน้ำเหลืองที่ขาหนีบโตข้างใดข้างหนึ่งหรือสองข้าง ต่อมน้ำเหลืองหลายเม็ดโตติดกันและบวมแดงจนผิวหนังมีสีแดงร้อนและกดเจ็บ (lymphogranuloma venereum) บางรายถึงกับแตกมี fistula ผู้ป่วยบางรายอาจติดเชื้อที่ทวารหนักทำให้เกิดการอักเสบที่บริเวณดังกล่าว (proctitis, proctocolitis) จนกระทั่งมี fistula เกิดขึ้นได้ถ้าไม่ได้รับการรักษา.

โรค granuloma inguinale ซึ่งเกิดจากเชื้อทรงแท่งแกรมลบ *Calymmatobacterium granulomatis* เคยจัดเป็นกามโรคชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยเริ่มมี subcutaneous nodule 1 ถึงหลายเม็ด ซึ่งต่อมาจะแตกออกที่ผิวหนังและขยายกว้างขึ้นช้าๆ โดยที่ไม่เจ็บแต่เลือดจะออกง่ายเมื่อสัมผัสกับบาดแผล แผลดังกล่าวเกิดที่บริเวณอวัยวะเพศที่ prepuce, glans และ labia. แผลนี้อาจจะไปเกิดในที่อื่นๆ ได้โดยวิธี autoinoculation โรคนี้ตอบสนองดีต่อยาเช่นกัน.²

5.3 ใช้นานเกิน 1 สัปดาห์โดยที่ไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยหนุ่มสาวหรืออยู่ในวัยทำงานที่ต้องออกไปทำงานตามท้องทุ่ง ในป่า หรือสวนป่าสลับในต่างจังหวัด และมีไข้มานานเกิน 7 วันโดยที่ตรวจไม่พบตำแหน่งของการติดเชื้อ ผู้ป่วยบางรายจะมีเยื่อปุนัยน้ำตาลแดงจัด มีผื่นขึ้นตามตัว มีไข้สูง และปวดศีรษะ บางรายจะมีอาการไอแบบหลอดลมอักเสบหรือมีอาการคอแข็ง การตรวจร่างกายบางครั้งอาจจะพบแผลเหมือนรอยบุหรี่ยี่ (eschar) ที่เอว, รักแร้ หรือที่ผิวหนังในร่มผ้าได้. สคริป ทัยฟัส ยังเป็นโรคที่พบได้บ่อยในต่างจังหวัด และผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุ ระยะเวลาที่ไข้จะอยู่ระหว่าง 1-4 สัปดาห์ ส่วนมากไม่มีดีซ่าน ปัสสาวะอาจจะมีการโปรตีน 1+ ถึง 2+ และมีจำนวนเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาวเพิ่มเล็กน้อย. ส่วน leptospirosis ก็เป็นอีกโรคหนึ่งที่อยู่ในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการนำคือ ไข้ ปวดเมื่อยตามตัวเหมือนไข้หวัดใหญ่ แต่อาการไข้อาจจะเป็นอย่างนานระหว่าง 1-2 สัปดาห์กว่าจะเริ่มลดลง การให้ยาจะทำให้ไข้ลดลงในเวลา 72 ชั่วโมงสำหรับสคริป ทัยฟัส. ส่วนในกรณีของ leptospirosis ไข้จะลดลงได้เร็วเช่นกัน แต่อาจจะเนื่องจากถึงระยะเวลาที่ไข้จะลดลงได้เองด้วย ทั้ง leptospirosis และ สคริป ทัยฟัส มีลักษณะทางคลินิกคล้ายคลึงกันมากและวินิจฉัยแยกกันได้ค่อนข้างยาก การให้ยาในกลุ่มนี้จึงเป็นการรักษาและช่วยวินิจฉัยโรคไปด้วย ส่วนในกรณีของเมลิออยโดสิสที่อาจจะมีอาการนำด้วยเรื่องไข้ไม่ทราบสาเหตุและอาจจะมีผื่นอยู่ที่อวัยวะภายใน การตอบสนองต่อยาจะไม่ดีและไม่รวดเร็วเหมือนสองโรคดังกล่าวมาแล้ว.

5.4 Lymphocytic meningitis ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดศีรษะ มีไข้สูง และตรวจพบอาการระคายเคืองของเยื่อสมองและไขสันหลัง โดยมีอาการคอแข็งหรือหลังแข็งและมีไข้ การเจาะตรวจน้ำหล่อสมองและไขสันหลังอาจจะพบความดันปกติหรือสูงกว่าปกติเล็กน้อย มีจำนวนโปรตีนเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่เกิน 200 มก./ดล. และมีเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้น การวินิจฉัยสาเหตุของ lymphocytic meningitis ทำได้ค่อนข้างยาก โดยเฉพาะในกรณีที่เป็นวัณโรค เพราะมักตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคและการตรวจทางน้ำเหลืองยังไม่สะดวกและไวพอ ส่วนสาเหตุอื่นๆที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ สคริป ทัยฟัส, leptospirosis. ดังนั้นในกรณีที่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะนี้และตรวจดูแล้วไม่น่าจะใช่วัณโรคหรือเกิดขึ้นในวัยหนุ่มสาวหรือวัยทำงาน อาจจะทดลองให้ยาเพื่อเป็นการรักษาและวินิจฉัยไปด้วย ถ้าเกิดจาก สคริป ทัยฟัส และ leptospirosis หรือจากเชื้อ *Borrelia* spp.³ อาการผู้ป่วยจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 3-5 วัน จึงน่าจะพิจารณาใช้ยาในกลุ่มนี้รักษาผู้ป่วยที่มี lymphocytic meningitis ก่อนที่จะให้การรักษาแบบวัณโรค นอกจากนี้มีข้อมูลที่ยืนยันว่าเป็นวัณโรคของเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง

5.5 อหิวาตกโรค การให้ tetracycline ในขนาด 1.5-2.0 กรัม/วัน จะกำจัดเชื้อในอุจจาระ, ลดปริมาณสารน้ำที่สูญเสียไป

ในอุจจาระและย่นระยะเวลาป่วย. บางครั้งอาจจะนำมาใช้ป้องกันการระบาดของอหิวาตกโรคได้ แต่ต้องใช้ร่วมกับมาตรการอื่นๆ ทางด้านพฤติกรรมอนามัยด้วย นอกจากนี้การให้ยาดังกล่าว 3 วันจะกำจัดพาหะได้ด้วย. ส่วนอุจจาระร่วงที่เป็นน้ำหรือมูกที่เกิดจากสาเหตุอื่นหรือเกิดขึ้นในขณะที่ไม่มีการระบาดของอหิวาตกโรค ให้พิจารณาใช้ยาชนิดอื่น.

5.6 ซิฟิลิส ใช้รักษาโรคนี้ในผู้ป่วยที่แพ้เพนิซิลลิน.

5.7 พาหะของ meningococci นิยมใช้ minocycline ในผู้ใหญ่ โดยเริ่มให้ขนาด 200 มก. ครั้งแรกและให้รับประทานครั้งละ 100 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ติดต่อกันนาน 5 วัน

5.8 มาลาเรีย การใช้ tetracycline จะลดการดื้อยาควินินในการรักษามาลาเรียชนิด *P. falciparum*⁴ โดยให้ tetracycline ในขนาด 1 กรัม/วัน หรือ doxycycline 200 มก./วัน นาน 10 วัน ตามหลังการให้ควินิน นอกจากนี้ยังมีไข้ใช้เป็นยาป้องกันเวลาเข้าดงมาลาเรีย แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้เพราะผลที่ได้ไม่ดีนัก อาจจะใช้ doxycycline ในขนาดวันละ 200 มก. แทน tetracycline ได้ สำหรับสถานการณ์ของมาลาเรียขณะนี้ไม่แนะนำให้ใช้ยาป้องกัน แต่ควรใช้มาตรการอื่นในการป้องกันยุงกัดมากกว่า.

5.9 สิว สำหรับผู้ป่วยที่เป็นสิวงรุนแรงหรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาเฉพาะที่หรือรักษาค่อนข้างยาก อาจจะรับประทาน tetracycline ในขนาดวันละ 250-500 มก. ติดต่อกันนานๆ⁵

5.10 Actinomycosis ปกติจะใช้ยาในกลุ่มเพนิซิลลินสำหรับรักษาโรคนี้ ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น actinomycosis เรื้อรังหรือเป็นก้อนในช่องท้อง ซึ่งต้องการการรักษาเป็นเวลานาน 4-6 สัปดาห์ ก็อาจจะพิจารณาให้รับประทาน tetracycline ได้.

5.11 Trachoma และ inclusion body conjunctivitis อาจจะรับประทาน tetracycline ในขนาดวันละ 2 กรัม นาน 2-3 สัปดาห์ หรือให้รับประทาน doxycycline ในขนาดวันละ 200 มก. ติดต่อกันนาน 3 สัปดาห์⁶ ก็อาจจะได้ผลดีพอสมควร ถ้าโรคนี้เกิดขึ้นในเด็กให้เลือกใช้ยาชนิดอื่นแทนหรือจะให้หยอดยา tetracycline เฉพาะที่ก็ได้

5.12 Brucellosis เป็นโรคที่ได้รับ การวินิจฉัยน้อยมากในประเทศไทย เพราะการแยกเชื้อจากเลือดต้องอาศัยอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษและเลี้ยงเชื้อในบรรยากาศที่มีคาร์บอนไดออกไซด์ร้อยละ 5, ผู้ป่วยมักมีไข้สูง, ปวดเมื่อยตามตัว แขน ขา และศีรษะ, อาจจะปวดตามข้อด้วย น้ำหนักลดถ้าป่วยอยู่นาน การตรวจร่างกายมักจะไม่มีพบอวัยวะที่ติดเชื้อ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็น localized brucellosis. โรคนี้จึงเป็นอีกโรคหนึ่งที่ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยไข้ที่หาสาเหตุไม่พบและมีน้ำหนักลดได้ ยา doxycycline หรือ tetracycline ในขนาดวันละ 100-200 มก. และ 1.5-2.0 กรัม ตามลำดับร่วมกับ streptomycin^{7,8} เป็นยาที่แนะนำให้ใช้รักษาโรคนี้โดยให้ยานาน 3 สัปดาห์.

5.13 การป้องกันโรค doxycycline สามารถป้องกันการป่วยเป็น สครับ ทัยฟัส และ leptospirosis⁹ ได้ดีมากเมื่อเข้าไปในดงโรค ส่วนการใช้ป้องกัน malaria¹⁰ และ travelers' diarrhea¹¹ โดยเฉพาะในประเทศไทยไม่น่าได้ผลสูงพอ จึงไม่แนะนำให้ใช้ในสองกรณีหลังนี้

5.14 การกำเริบของ chronic bronchitis โดยที่ผู้ป่วยมีอาการไอ เสมหะข้นขึ้นหรือมีสีเหลือง-เขียว และมีจำนวนเสมหะมากขึ้น ประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยานี้อยู่ในระดับปานกลาง.

5.15 เมล็ดออยโดลิส ข้อมูลที่บ่งชี้ว่าน่าจะเป็นโรคนี้ได้แก่ การตรวจเสมหะหรือหนองในโพรงเยื่อหุ้มปอด พบเชื้อติดสีแกรม และมีรูปร่างเข้าได้กับ *Pseudomonas pseudomallei*, การให้ผลบวกในไตเตอร์สูงกับการตรวจทางน้ำเหลือง และข้อมูลทางระบาดวิทยาเมื่อผู้ป่วยอยู่ในดงโรค ขนาดของยาในการรักษาเมล็ดออยโดลิส ในระยะเสพติคีเมียต้องให้ยาขนาดสูง เช่น tetracycline วันละ 3 กรัม หรือ doxycycline อย่างน้อยวันละ 200 มก. ให้ติดต่อกันไปนานอย่างน้อย 1 เดือน และให้ร่วมกับยาขนาดอื่นด้วย ผลการรักษา ยังไม่ดีนักและโรคตอบสนองค่อนข้างช้าต่อยากลุ่มนี้

5.16 Pleurodesis และ sclerotherapy ยาฉีด tetracycline ถูกนำมาใช้เป็นยาที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ซึ่งมีผลให้มีการยึดติดระหว่างเนื้อปอดและผนังทรวงอก (pleurodesis)^{12,13} หรือใช้ใน sclerotherapy สำหรับ hydrocele,¹⁴ epididymal cyst,¹⁵ thyroid cyst¹⁶ เพื่อจะหลีกเลี่ยงการผ่าตัดและเอา cyst เหล่านี้ออก. จากรายงานต่างๆ พบว่าใช้ได้ผลดี.

6. ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

6.1 ระบบทางเดินอาหาร ยากลุ่มนี้ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อบุทางเดินอาหารและเปลี่ยนแปลง normal flora ในลำไส้ทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียนและอุจจาระร่วงได้ โดยเฉพาะยาในรูปแบบ tetracycline อาการดังกล่าวสัมพันธ์กับขนาดยาที่ให้ ส่วน doxycycline และ minocycline ทำให้เกิดอาการข้างเคียงดังกล่าวน้อย โดยเฉพาะถ้ารับประทานยาหลังอาหาร อาการดังกล่าวจะหายไปภายใน 24 ชั่วโมงเมื่อหยุดยา. *Pseudomembranous colitis* พบได้น้อยมากและเกิดขึ้นได้แม้จะให้ยาเข้าทางหลอดเลือด. รายงานหนึ่งฉบับพบว่าผู้ป่วยหลังผ่าตัด 6 รายเกิด *Staphylococcal enterocolitis* ขณะได้ยาฉีด tetracycline และถึงแก่กรรม 2 ราย

6.2 ฟันและกระดูก ยากลุ่มนี้จะถูกสะสมในฟันและกระดูก ทำให้ฟันมีสีเหลืองหรือเหลือง-น้ำตาล ถ้ามารดาขณะตั้งครรภ์หรือทารกได้รับยากลุ่มนี้จะทำให้ฟันน้ำนมมีสีเหลืองได้และไม่ควรให้ยาขนาดนี้แก่เด็กที่อายุต่ำกว่า 8 ปี เพราะจะทำให้ฟันแท้มีสีดังกล่าว ส่วนการทำให้เกิด enamel hypoplasia ยังเป็นที่ถกเถียงกันมากถึงแม้ว่าจะเกิดภาวะดังกล่าวได้ในสัตว์ทดลองเมื่อได้ยา tetracycline และ demethylchlortetracycline ส่วน doxycycline ไม่ทำให้เกิดภาวะนี้ นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการเจริญเติบโต

ของกระดูกในเด็กขวบปีแรกและในสัตว์ทดลอง วิธีที่ปลอดภัยคือไม่ใช้ยากลุ่มนี้ในทารกขวบปีแรกหรือเด็กคลอดก่อนกำหนด และไม่ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 8 ปี ปัจจุบันความจำเป็นในการใช้ยากลุ่มนี้ในเด็กลดน้อยลงมาก เพราะมียาขนาดอื่นใช้ทดแทนกันได้.

6.3 ระบบขับถ่ายปัสสาวะ ยา tetracycline จะถูกสะสมในร่างกายนในภาวะไตพิการ และทำให้ urea และ creatinine สูงขึ้นได้อีกจากผลที่ร่างกายนำ amino acids ไปใช้ไม่ได้ (anti-anabolic effect). ส่วนพิษต่อเซลล์ไตโดยตรงยังไม่มียาพิษสูงจนได้ชัดเจนว่ามีเหตุจากยากลุ่มนี้ ภาวะไตวายอาจจะเกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยากลุ่มนี้ในขนาดสูง เช่น 3.5-6.0 กรัม/วัน จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ ส่วนยาที่หมดอายุแล้ว (สังเกตได้ง่ายโดยดูสีของผงยาซึ่งจะมีสีน้ำตาลเข้ม) จะมีพิษต่อหลอดไตส่วนต้นทำให้เกิด Fanconi-like syndrome ได้ ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน, acidosis, proteinuria, glycosuria และ amino aciduria ได้ ส่วน demethylchlortetracycline อาจจะทำให้เกิด nephrogenic diabetes insipidus ได้.

6.4 Photosensitivity ภาวะแพ้แสงนี้เกิดขึ้นไม่บ่อยในผู้ป่วยที่ได้ยา demethylchlortetracycline โดยที่ผู้ป่วยจะเกิดผื่นแดงที่ผิวหนังในบริเวณที่ถูกแสงแดดเท่านั้น อาการแพ้แบบนี้มีรายงานน้อยมากในผู้ที่รับประทาน tetracycline กลุ่มอื่น

6.5 พิษต่อดับ ภาวะนี้มักจะเกิดขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาฉีดเข้าหลอดเลือดในขนาด 3-6 กรัม/วัน ในอดีตเคยใช้ยานี้รักษาโรคไขข้ออักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อ ผู้ป่วยจะเริ่มคลื่นไส้อาเจียนและมีไข้ และจะมีดีซ่านตามมา ต่อมาจะมีอาการอาเจียนและถ่ายอุจจาระเป็นเลือด ภาวะไตวาย จนกระทั่งหมดสติและเกิดภาวะช็อค จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้ในหญิงตั้งครรภ์ นอกจากนี้มีรายงานว่ายากลุ่มนี้ทำให้เกิด fatty liver ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ก็ได้ หรือเกิดขึ้นในเด็กที่มีการอุดตันในทางเดินปัสสาวะทั้งนี้อาจจะมีเหตุจากระดับยาที่สูงเกินไปในเลือด จึงต้องระมัดระวังการใช้ยาขนาดนี้ในหญิงตั้งครรภ์หรือผู้ป่วยที่มีภาวะไตพิการ.

6.6 กลุ่มอาการกระหม่อมโป่งในทารก ภาวะนี้พบได้น้อยในทารกแรกเกิดที่ไต่ยานี้ ทำให้เด็กมีอาการกระวนกระวาย อาเจียนและกระหม่อมโป่งตึงได้ ความดันของน้ำหล่อสมองและไขสันหลังเพิ่มขึ้น แต่ลักษณะและส่วนประกอบเคมีของน้ำดังกล่าวจะเป็นปกติ ภาวะนี้จะเกิดขึ้นในผู้ใหญ่ที่เรียกว่า benign intracranial hypertension แต่เกิดได้น้อยมากและหายเองเมื่อหยุดยา

6.7 Vestibular disturbance ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียน มึนงง และเดินเซได้ ภาวะนี้เกิดขึ้นได้น้อยในผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้หญิงที่รับประทาน minocycline ได้ 1-2 วัน.

6.8 Pseudoglycosuria การตรวจปัสสาวะโดยใช้ปฏิกิริยา fehling หรือ Nylander อาจได้ผลบวกถ้ามีระดับยาสูงมากในปัสสาวะ ทำให้แปลผลผิดว่ามีน้ำตาลในปัสสาวะได้

6.9 พิษต่อก้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจ เนื่องจากยา

กลุ่มนี้ชนิดชนิดมีแมกนีเซียมปนอยู่ด้วย อาจจะทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่รับประทานดิจิทาลิส หรือทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงลงในผู้ป่วยที่เป็น myasthenia gravis.

6.10 ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ การใช้ยากกลุ่มนี้นานๆ อาจจะทำให้ผู้ป่วยมีวิตามิน ซี และ บี ในร่างกายลดน้อยลงได้ ยากลุ่มนี้ทำให้เม็ดเลือดขาวทำงานช้าลงในขบวนการ phagocytosis บางรายมีปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำลง เชื้อรา *Candida* อาจจะมีเพิ่มจำนวนขึ้นที่เยื่อต่างๆ ที่มี normal flora อยู่ อย่างไรก็ตามฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์เหล่านี้มักจะไม่มีผลสำคัญในด้านคลินิกที่จะนำไปใช้รักษาผู้ป่วย.

7. วิธีบริหารยา

เนื่องจากราคายาต่อวันของ tetracycline และ doxycycline (ที่บรรจุในประเทศ) ใกล้เคียงกัน จึงสามารถเลือกใช้ยาขนาดใดขนาดหนึ่งระหว่าง tetracycline และ doxycycline. ขนาดของ tetracycline และ doxycycline ในผู้ใหญ่อยู่ระหว่าง 1.0-2.0 กรัม/วัน และ 100-200 มก./วัน ตามลำดับ ส่วนการรักษาอหิวาตกโรคนิยมใช้ tetracycline มากกว่า doxycycline. ยากลุ่มนี้มีทั้งรูปฉีดและรับประทาน. การดูดซึม tetracycline จะดีที่สุดเมื่อรับประทานขณะท้องว่างและต้องรับประทานวันละ 3-4 ครั้ง อาการคลื่นไส้ อาเจียนจึงเกิดได้ง่าย ส่วนการดูดซึมของ doxycycline ถูกครอบกวนน้อยจากอาหารและมีระยะกึ่งชีวิตยาวนาน จึงสามารถให้รับประทานวันละ 1-2 ครั้งหลังอาหารได้ ยากลุ่มนี้มีทั้งรูปฉีดและรับประทาน

7.1 Tetracycline, oxytetracycline และ chlortetracycline เมื่อบริหารรูปแบบรับประทาน ยาทั้ง 3 ขนาดใช้ขนาดเดียวกันคือ 25-40 มก./กก./วันในเด็กและแบ่งให้วันละ 4 ครั้ง สำหรับผู้ใหญ่ให้ครั้งละ 250-500 มก. วันละ 3-4 ครั้ง ในกรณีโรคติดเชื้อที่มีความรุนแรงให้รับประทานครั้งละ 500 มก. วันละ 4 ครั้ง

เมื่อบริหารโดยการหยดเข้าหลอดเลือด ขนาดที่ใช้สูงสุดต่อวันคือ 0.5-1.0 กรัม โดยผสม 250 มก. ในน้ำเกลือ 100 มล. ถ้าฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะใช้ขนาด 100 มก. ทุก 8 ชั่วโมง.

7.2 Doxycycline และ minocycline เมื่อบริหารรูปแบบรับประทาน ขนาดยาทั้ง 2 ขนาดในวันแรกคือ 200 มก. โดยแบ่งให้ 2 ครั้งๆ ละ 100 มก. ในวันต่อไปให้ใช้ขนาด 100 หรือ 200 มก./วัน แล้วแต่ความรุนแรงของโรค ขนาดในเด็กในวันแรกคือ 4.4 มก./กก. สำหรับวันต่อมาใช้ขนาด 2.2 มก./วัน โดยให้วันละครั้งเดียว.

เมื่อบริหารในผู้ใหญ่โดยการหยดเข้าหลอดเลือด ให้ผสม doxycycline ขนาด 200 มก. (2 หลอด) ในน้ำ 100-250 มล. หยดหมดในเวลา 30-120 นาที หรือแบ่งให้ 2 ครั้งๆ ละ 100 มก. ในวันแรก วันต่อมาให้ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว ส่วน minocycline ให้ครั้งแรก 200 มก. (2 หลอด) แล้วตามด้วย 100 มก. ทุก 12 ชั่วโมง โดยผสมยาในน้ำ 500-1,000 มล. แล้วหยดให้ช้าๆ

7.3 Doxycycline เนื่องจาก doxycycline เป็นยาที่มี

จำหน่ายทั่วไป, ราคาถูก และบริหารสะดวก คือรับประทานวันละ 1-2 ครั้งเท่านั้น และการดูดซึมยาไม่ค่อยถูกรบกวนจากอาหาร ยาขนาดนี้จึงเป็นที่นิยมแพร่หลายกว่า tetracycline ขนาดอื่นๆ ขนาดที่ใช้ทั่วไปในผู้ใหญ่ เช่น การรักษาโรคติดเชื้อ Mycoplasma และ Chlamydia ในระบบทางเดินหายใจ คือ 200 มก. ในวันแรก โดยแบ่งให้ 2 ครั้งๆ ละ 100 มก. วันต่อมาครั้งละ 100 มก. วันละ 1 ครั้ง จนกระทั่งอาการทุเลาลงอย่างน้อย 4-7 วัน ถ้าอาการรุนแรงมากอาจจะให้วันละ 200 มก. โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้งตลอดการรักษา สำหรับเด็กที่อายุเกิน 8 ปีอาจจะให้ยาในขนาด 2.2 มก./กก. น้ำหนักตัว/ครั้ง โดยให้ในวันแรก 2 ครั้ง และในวันต่อมาวันละ 1 ครั้ง.

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากโรค หรือต้องการใช้ยาเป็น therapeutic diagnosis สำหรับ scrub typhus และ leptospirosis อาจจะใช้ doxycycline (Vibramycin®) ชนิดผงแห้งขนาด 100 มก. ละลายน้ำ 100-500 มล. หยดเข้าหลอดเลือดในเวลา 1 ชั่วโมง โดยให้ในวันแรก 2 ครั้งและต่อมาวันละครั้ง ใช้จะลดลงภายใน 3 วัน แล้วให้ผู้ป่วยรับประทานยาต่อวันละ 100 มก. หรือให้ในขนาด 200 มก. เพียงครั้งเดียว.

สำหรับ non-gonococcal urethritis หรือ endocervicitis (จาก *C. trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*) ให้ doxycycline วันละ 2 ครั้งๆ ละ 100 มก. นาน 7-10 วัน

ถ้าผู้ป่วยแพ้เพนิซิลลิน อาจจะรับประทาน doxycycline วันละ 200 มก. ติดต่อกันนาน 14 วันสำหรับรักษา primary และ secondary syphilis.

ในกรณีที่ เป็น acute pelvic inflammatory disease อาจจะให้ยารับประทานหรือยาฉีดวันละ 200 มก. นาน 14 วัน⁷ โดยให้ร่วมกับยาขนาดอื่นที่ได้ผลดีในการรักษา *N. gonorrhoeae* และเชื้อ anaerobe^{18,19}

เอกสารอ้างอิง

1. Maesen FP, Davies BI, van-Noord JA. Doxycycline in respiratory infections: a re-assessment after 17 years. J Antimicrob Chemother 1986; 18:531-6.
2. Latif AS, Mason PR, Paraiwa E. The treatment of donovanosis (granuloma inguinale). Sex Transm Dis 1988; 15:27-9.
3. Bryceson A. Tetracycline for borrelia encephalitis (letter). Lancet 1988; 1:645.
4. Meek SR, Doberstyn EB, Gauzere BA, Thanapanich C, Nordlander E, Phuphaisan S. Treatment of falciparum malaria with quinine and tetracycline or combined mefloquine/sulfadoxine/pyrimethamine on the Thai-Kampuchean border. Am J Trop Med Hyg 1986; 35:246-50.

5. Al-Mishari MA. Clinical and bacteriological evaluation of tetracycline and erythromycin in acne vulgaris. *Clin Ther* 1987; 9:273-80.
6. Viswalingam ND, Darougar S, Yearsley P. Oral doxycycline in the treatment of adult chlamydial ophthalmia. *Br J Ophthalmol* 1986; 70:301-4.
7. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Ruffi G, Fernandez-Viladrich P. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:548-51.
8. Fernandez-Guerrero ML, Martinell J, Aguado JM, Ponte MC, Fraile J, de-Rabago G. Prosthetic valve endocarditis caused by *Brucella melitensis*. A report of four cases successfully treated with tetracycline, streptomycin, and sulfamethoxazole and trimethoprim plus valve replacement. *Arch Intern Med* 1987; 147:1141-3.
9. Elwell MR, Ward GS, Hansukjariya P, Tingpalapong M. Doxycycline prophylaxis for experimental leptospira infection in non-human primates and hamsters. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985; 16:268-73.
10. Pang LW, Limsomwong N, Boudreau EF, Singharaj P. Doxycycline prophylaxis for falciparum malaria. *Lancet* 1987; 1:1161-4.
11. Sack DA, Cray WC Jr, Alam K. Comparison of prophylactic tetracycline and clioquinol in a rabbit model of intestinal infection with *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Chemotherapy* 1987; 33(6):428-36.
12. Krasnik M, Christensen B, Halkier E, Hier-Madsen K, Jelnes R, Wied U. Pleurodesis in spontaneous pneumothorax by means of tetracycline. Follow-up evaluation of a method. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 21:181-2.
13. Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH, Sitrin RG. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. A 10-year retrospective study. *Cancer* 1987; 59:1973-7.
14. Levine LA, DeWolf WC. Aspiration and tetracycline sclerotherapy of hydroceles. *J Urol* 1988; 139:959-60.
15. Bullock N, Thurston AV. Tetracycline sclerotherapy for hydroceles and epididymal cysts. *Br J Urol* 1987; 59:340-2.
16. Hegedus L, Hansen JM, Karstrup S, Torp-Pedersen S, Juul N. Tetracycline for sclerosis of thyroid cysts. A randomized study. *Arch Intern Med* 1988; 148:1116-8.
17. Hahnfeldt KR, Breinl HF. Diagnosis of chlamydial infection in the female urogenital tract and treatment with doxycycline. *Clin Ther* 1986; 9 (Suppl A): 22-5.
18. Wilner-Hanssen P, Eschenbach D, Paavonen J, Holmes KK. Treatment of pelvic inflammatory disease: use doxycycline with an appropriate beta-lactam while we wait for better data (editorial). *JAMA* 1986; 256:3262-3.
19. Heinonen PK, Teisala K, Punnonen R, et al. Treating pelvic inflammatory disease with doxycycline and metronidazole or penicillin and metronidazole. *Genitourin Med* 1986; 62:235-9.