



การจัดการกับโรคคออักเสบเฉียบพลัน Management of Acute pharyngitis

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-003-12-2559

จำนวน 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 29 ธันวาคม 2559

วันที่หมดอายุ 28 ธันวาคม 2560

โดย นิติ วรรณทอง¹

อาจารย์ กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์: นิติ วรรณทอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สกลมารค์ ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: Niti.w@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรมีความเข้าใจสาเหตุของโรคคออักเสบเฉียบพลัน
2. เพื่อให้เภสัชกรทราบการวินิจฉัย Group A streptococcus (GAS) และการแยกสาเหตุการเกิดโรคคออักเสบเฉียบพลัน
3. เพื่อให้เภสัชกรทราบแนวทางการรักษาโรคคออักเสบเฉียบพลัน

บทคัดย่อ

โรคคออักเสบเฉียบพลันเกิดจากเยื่อภายในคออักเสบทำให้มีอาการเจ็บคอ สามารถแบ่งสาเหตุออกเป็น 2 ประเภทหลักๆ คือ 1. เกิดจากการติดเชื้อโดยส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัส รองลงมา คือ เชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Group A streptococcus (GAS) 2. สาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น การสูบบุหรี่ การสูบบุหรี่มือสอง โรคกรดไหลย้อน สารก่อภูมิแพ้ และอากาศที่เย็นขึ้น โดยโรคคออักเสบที่เกิดจาก Group A streptococcus (GAS) การที่ใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อหวังลดระยะเวลา, ความรุนแรงของโรคและภาวะแทรกซ้อนจากเชื้อ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการวินิจฉัยโรคและแยกสาเหตุออกให้ได้ การรักษาโรคคออักเสบแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ 1. การใช้ยารักษาตามอาการเป็นยาใช้เฉพาะที่ เช่น ลูกอมแก้เจ็บ, ยาพ่นคอ นอกจากนี้ยังมีการใช้ serratiopeptidase, NSAIDs, corticosteroids และสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในกรณีไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อให้รักษาตามโรคนั้น 2. การรักษาการติดเชื้อ Group A streptococcus (GAS) โดยพบว่า penicillin V เป็นยาที่เหมาะสมให้ใช้เป็นอันดับแรก และในทวีปเอเชียมีอัตราเชื้อดื้อยาในกลุ่ม macrolides ในการติดเชื้อทางเดินหายใจค่อนข้างมาก ดังนั้นการเลือกใช้ยาจึงควรคำนึงถึงพื้นที่ระบาดและเงื่อนไขของผู้ป่วย เช่น การแพ้ penicillin แบบภาวะภูมิแพ้หรือภาวะภูมิไวเกิน ชนิดที่ 1 (Type 1 hypersensitivity) หรือ อันตรายถึงชีวิต

คำสำคัญ: โรคคออักเสบเฉียบพลัน, การติดเชื้อทางเดินหายใจ, Group A streptococcus (GAS), Serratiopeptidase, NSAIDs, Corticosteroids, สมุนไพรฟ้าทะลายโจร, ยาต้านจุลชีพ

Abstract



Acute pharyngitis is an inflammation of the pharynx. It's most often referred to simply as "sore throat." The majority of sore throat in adults are (1) infections (i.e. virus , bacterium) and (2) non-throat infections (i.e. การสูบบุหรี่, second hand การสูบบุหรี่, โรคกรดไหลย้อน, สารก่อภูมิแพ้). Treatment of acute pharyngitis causing by Group A streptococcus (GAS) with antibiotic drug can reduce the duration and severity of clinical illness ,and prevent complications from GAS infection. Treatment of sore throat or acute pharyngitis composed of supportive therapy that is topical/ local therapies (ex. Lozenge, Throat sprays) , serratiopeptidase, NSAIDs ,corticosteroids and *Aderographis paniculate* and antibiotics therapy for Group A Streptococcus. First line antibiotics therapy for acute pharyngitis from Group A streptococcus (GAS) is oral penicillin V. Macrolides are an acceptable alternative for penicillin-allergic patients (Type 1 hypersensitivity or life- threatening allergic reaction) . Because there have been reports of relatively high levels of resistance to macrolide antibiotics in respiratory tract infections, using macrolides depend on local resistance patterns.

Keyword: Acute pharyngitis, Respiratory tract infections, Group A streptococcus (GAS),Serratiopeptidase, NSAIDs, Corticosteroids ,*Aderographis paniculate*, Antibiotics Therapy

บทนำ

Acute pharyngitis หรือ โรคคออักเสบเฉียบพลันเกิดจากเยื่อภายในคออักเสบทำให้มีอาการเจ็บคอ ซึ่งอาการเจ็บคอ คือ ภาวะที่รู้สึกไม่สบายคอหรือระคายเคืองที่คอ สาเหตุของ acute pharyngitis สามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทหลักๆ (ตามตารางที่ 1) คือ 1. เกิดจากการติดเชื้อโดยส่วนมากเกิดจากไวรัส รองลงมาคือ แบคทีเรียในกลุ่ม Group A streptococcus (GAS) ที่มีลักษณะทรงกลมติดสี่แกรมบวกที่มีการเรียงตัวเป็นสาย colony ของเชื้อบน blood agar จะให้ลักษณะ β -hemolysis ซึ่งพบได้ 5-15% ในผู้ใหญ่ และ 20-30% ในเด็ก ซึ่งนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม คือ ไข้รูมาติก (rheumatic fever) หน่วยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute glomerulonephritis) ไช้น้ำอักเสบ หรือ โพรงอากาศข้างจมูกอักเสบ (sinusitis) เนื้อเยื่ออักเสบบริเวณต่อมทอนซิลและคอหอย (tonsillopharyngeal cellulitis) และหูชั้นกลางอักเสบ (otitis media) เป็นต้น 2.ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น การสูบบุหรี่, second hand การสูบบุหรี่, โรคกรดไหลย้อน , สารก่อภูมิแพ้ และอากาศที่เย็นชื้น^{1,2}



ตารางที่ 1 สาเหตุของ Acute pharyngitis

สาเหตุ Acute pharyngitis	เปอร์เซ็นต์ที่พบ	ตัวอย่างตามสาเหตุ
แบคทีเรียที่พบบ่อย	15	Group A streptococci Group C streptococci Group G streptococci
แบคทีเรียที่สาเหตุได้น้อย	<5	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> (TWAR) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Francisella tularensis</i>
สาเหตุ Acute pharyngitis	เปอร์เซ็นต์ที่พบ	ตัวอย่างตามสาเหตุ
ไวรัส	50	Rhinovirus Adenovirus Influenza A and B Parainfluenza Coxsackievirus Coronavirus Echovirus Herpes simplex virus Epstein Barr virus Human immunodeficiency virus Cytomegalovirus Respiratory syncytial virus Metapneumovirus
ไม่ใช่เกิดจากการติดเชื้อ	30	เช่น การสูบบุหรี่, การสูบบุหรี่มือสอง, โรคกรดไหลย้อน , สารก่อภูมิแพ้ และอากาศที่เย็นขึ้น

ตารางดัดแปลงมาจาก Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. Infect Dis Clin North Am 2007; 21:449.



การวินิจฉัย Group A streptococcus (GAS)

กรณี acute pharyngitis จาก Group A streptococcus (GAS) มีความจำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพ เพราะการใช้ยาต้านจุลชีพจะช่วยลดระยะเวลา, ความรุนแรงของโรคและภาวะแทรกซ้อน ดังนั้นต้องทำการวินิจฉัยโรคและแยกสาเหตุออกให้ได้ โดยผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเจ็บคอต้องมีการสังเกตอาการที่รุนแรง (Dangerous conditions) ที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อก่อโรคอื่น ๆ³⁻⁹ ต้องพิจารณาส่งต่อโรงพยาบาลทันที คือ

1. Epiglottitis เป็นอาการอักเสบของกล่องเสียงโดยผู้ป่วยจะมาด้วยอาการเจ็บคอ, กลืนเจ็บ, มีไข้ (อุณหภูมิอย่างน้อย 37.5°C), เสียงพูดคล้ายอมวัตถุอยู่ในลำคอ (muffled voice), น้ำลายไหลยืด (drooling), stridor sound เกิดจากกล่องเสียงหรือหลอดลมตีบแคบ และ เสียงแหบ (Hoarseness) อาจเกิดจากแบคทีเรีย (*H. influenzae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*), ไวรัส หรือ เชื้อราบางชนิด. การรักษาต้องระวังการเกิด การอุดกั้นของทางเดินหายใจอย่างกะทันหัน¹⁰

2. Peritonsillar abscess เป็นหนองบริเวณรอบต่อมทอนซิล มาด้วยอาการเจ็บคอ, มีไข้ (อุณหภูมิอย่างน้อย 37.5°C), มี hot potato voice, เสียงพูดคล้ายอมวัตถุอยู่ในลำคอ (muffled voice) และปวดหู สามารถเกิดได้จากเชื้อ *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* และ respiratory anaerobes¹¹

3. Submandibular space infections (Ludwig's angina) เป็นการอักเสบติดเชื้อรุนแรงของ เนื้อเยื่อในโพรงใต้คางโดยมีอาการไข้สูง หนาวสั่น อ่อนเพลีย ใต้คางอักเสบติดเชื้อทั้ง 2 ข้าง บริเวณลำคอ ด้านหน้าอาจบวมแดง กดเจ็บ หากเป็นมากใต้ลิ้นจะมีอาการปวดและอาจบวมมากจนลิ้นถูกดันขึ้นไปติดกับ เพดานปากทำให้ปิดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน เกิดอาการหายใจลำบาก หายใจเร็วและหอบเหนื่อย

4. Retropharyngeal space infections เป็นการอักเสบในช่องว่างหลังคอดอย (retropharyngeal spaces) และ ช่องว่างที่อยู่เนื้อเยื่อที่อยู่หน้าต่อกระดูกสันหลัง (prevertebral spaces) ปัจจัยเสี่ยงมาจาก nasopharyngitis otitis media parotitis, tonsillitis peritonsillar abscess dental infection และถอนฟัน , ludwig's angina, การใส่ upper airway instrumentation, การกลืนติดกระดูกไก่ หรือก้างปลาที่คอ, กลืน สารระคายเคือง, vertebral fracture, การติดเชื้อที่แพร่มาทางกระแสเลือดและมีโรคประจำตัวที่ทำให้ ภูมิคุ้มกันต่ำลง ซึ่งโรคนี้เกิดจากการติดเชื้อหลายชนิดทั้ง aerobic และ anaerobic โดยอาการจะมาด้วยอาการ เจ็บคอ, กลืนลำบาก, กลืนน้ำลายไม่ได้, muffled voice, ไข้และเจ็บคอ หรืออาจคอแข็ง, อ้าปากลำบาก¹³

5. Primary HIV จะเป็นลักษณะ mucocutaneous ulceration อาจมีอาการปวดเมื่อยตามตัว มีไข้ อ่อนเพลีย ต่อมน้ำเหลืองโต และอาจเกิดผื่นตามลำตัว^{14,15}

เมื่อผู้ป่วยไม่มีอาการ Dangerous conditions ให้พิจารณาดังต่อไปนี้ ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการไข้ แต่มี อาการไอและมีอาการเจ็บคอพิจารณาสาเหตุไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น การสูบบุหรี่, การสูบบุหรี่มือสอง, โรค กรดไหลย้อน , สารก่อภูมิแพ้ และอากาศที่เย็นขึ้น

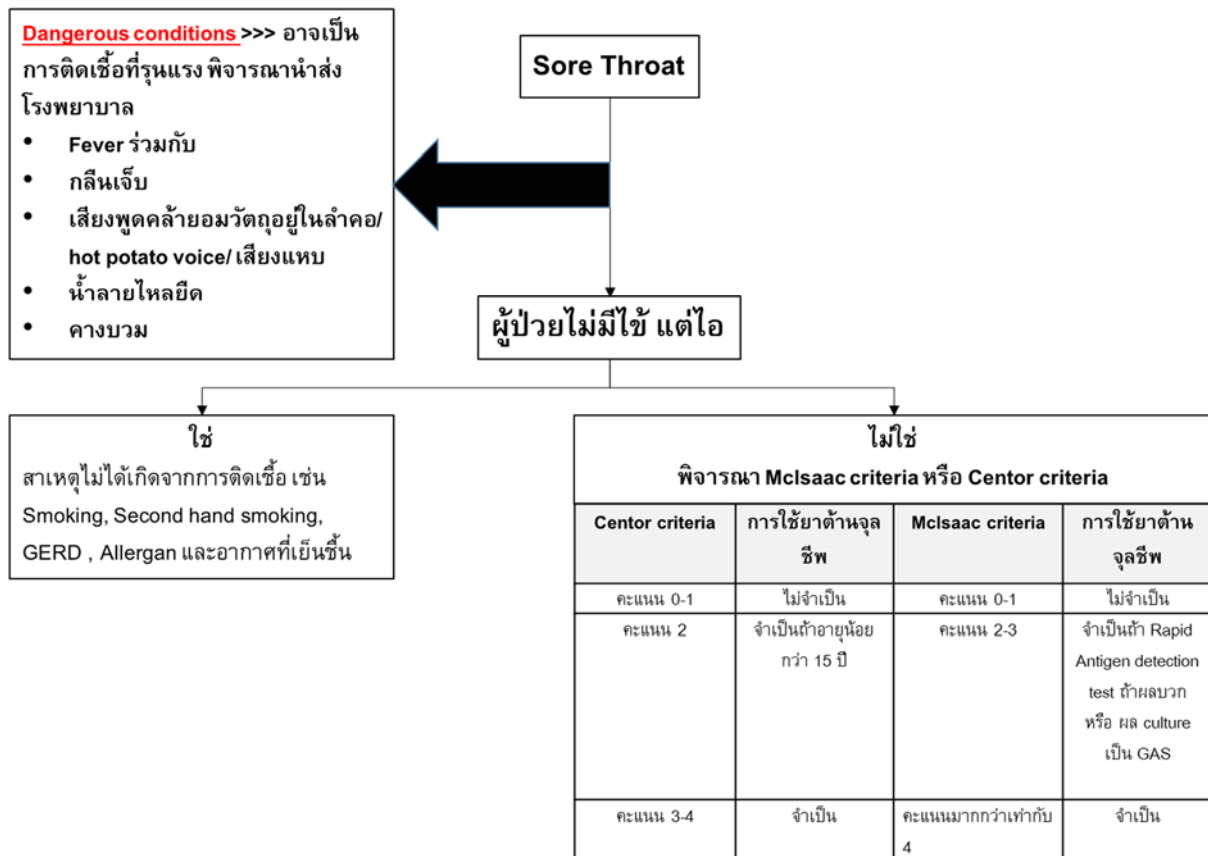
พิจารณาว่าเกิดการติดเชื้อ GAS โดยใช้ Centor criteria ซึ่งใช้เฉพาะในผู้ใหญ่เท่านั้น ส่วน McIsaac criteria สามารถใช้ในเด็กอายุมากกว่า 3ปีและผู้ใหญ่ได้ ดังแสดงดังในตารางที่ 2 สำหรับ McIsaac criteria หาก คะแนน 0-1 คะแนนไม่จำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพโดยมีโอกาสดติดเชื้อ GAS เพียง 3%, คะแนน 2-3 คะแนนอาจ ไม่สามารถระบุได้ ควรทำ rapid antigen detection test ถ้าผลเป็นบวกให้พิจารณารักษา กรณีผลเป็นลบอาจ จำเป็นต้องพิจารณาต่อไปว่าถ้าอายุน้อยกว่า 15 ปีพิจารณาส่งผลเพาะเชื้อขณะที่คะแนนมากกว่าเท่ากับ 4 คะแนนควรเริ่มใช้ยาต้านจุลชีพ สำหรับ Centor criteria หากคะแนน 0-1 คะแนนไม่จำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพ ขณะที่คะแนน 3-4 คะแนนควรเริ่มใช้ยาต้านจุลชีพ กรณีคะแนนได้เท่ากับ 2 คะแนนพิจารณาว่าหากอายุน้อย กว่า 15 ปี ควรเริ่มใช้ยาต้านจุลชีพ (การวินิจฉัยพิจารณาตามแผนภาพที่ 1¹⁶⁻¹⁸)



ตารางที่ 2 Centor criteria และ Mclsaac criteria สำหรับโรคคออักเสบเกิดจากGAS

Centor criteria	คะแนน	Mclsaac criteria	คะแนน
ต่อมทอนซิลบวม หรือ มีจุดหนอง	1	ต่อมทอนซิลบวม หรือ มีจุดหนอง	1
ต่อมน้ำเหลืองใต้ขากรรไกรหน้าบวมโต	1	ต่อมน้ำเหลืองใต้ขากรรไกรหน้าบวมโต	1
มีไข้	1	มีไข้	1
ไม่มีอาการไอ	1	ไม่มีอาการไอ	1
		อายุ 3-14 ปี	1
		อายุ 15-44 ปี	0
		อายุ > 45 ปี	-1

ภาพที่ 1 การประเมิน Acute pharyngitis^{8,9,16-18}



การรักษา Acute pharyngitis

การรักษาโรคคออักเสบแบ่งออกเป็น 2 แบบ คือ 1. การรักษาการติดเชื้อ Group A streptococcus (GAS) โดยใช้ยาต้านจุลชีพ 2. การใช้ยารักษาตามอาการเป็นยาใช้เฉพาะที่ เช่น ลูกอมแก้เจ็บ, ยาพ่นคอ นอกจากนี้ยังมีการใช้ serratiopeptidase NSAIDs corticosteroids และสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในกรณีไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อให้พิจารณารักษาตามโรคนั้น



1.การกำจัดเชื้อ Group A streptococcus (GAS)

การติดเชื้อ Group A streptococcus (GAS)โดยทั่วไปสามารถหายได้เองใน 2-5 วัน ในกรณีผู้ป่วยได้รับยาต้านจุลชีพอาการจะหายไปภายใน 48 ชั่วโมง กรณีเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น tonsillopharyngeal cellulitis ระยะเวลาที่จะหายเองใช้ระยะเวลาเป็นสัปดาห์ ดังนั้นการใช้ยาต้านจุลชีพจะช่วยลดระยะเวลา, ความรุนแรงของโรคและภาวะแทรกซ้อนดังที่กล่าวมาข้างต้น³⁻⁷

โดยยาด้านจุลชีพสำหรับรักษา Group A streptococcus (GAS) สามารถเลือกใช้ penicillin (รวมถึง ampicillin และ amoxicillin), cephalosporins, macrolides หรือ clindamycin ได้ ขณะที่ sulfonamides, fluoroquinolones และ tetracyclines ไม่แนะนำให้ใช้เพราะอัตราการดื้อยาค่อนข้างสูงและอัตราการล้มเหลวสูงในการรักษาการติดเชื้อบริเวณคอหอย (แสดงอัตราการดื้อยาของ GAS ดังตารางที่ 3)²¹ โดย penicillin G benzathine เป็นยาด้านจุลชีพตัวเดียวที่สามารถป้องกันการเกิด rheumatic fever²² การดื้อยาด้านจุลชีพยังไม่พบหลักฐานว่าเชื้อเกิดการดื้อยาในกลุ่ม penicillin เนื่องจากเชื้อไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง penicillin-binding proteins ทำให้โอกาสดื้อยาค่อนข้างน้อย นอกจากนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกาและกลุ่มประเทศในเอเชียมีอัตราการดื้อยา macrolides ใน respiratory tract infections ดังนั้นการเลือกยาจึงขึ้นกับพื้นที่ด้วย^{23,24}

ตารางที่ 3 แสดงอัตราการดื้อยาของ Group A streptococcus (GAS) ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 ปี ข้อมูลจากมหาวิทยาลัย San Carlos²¹

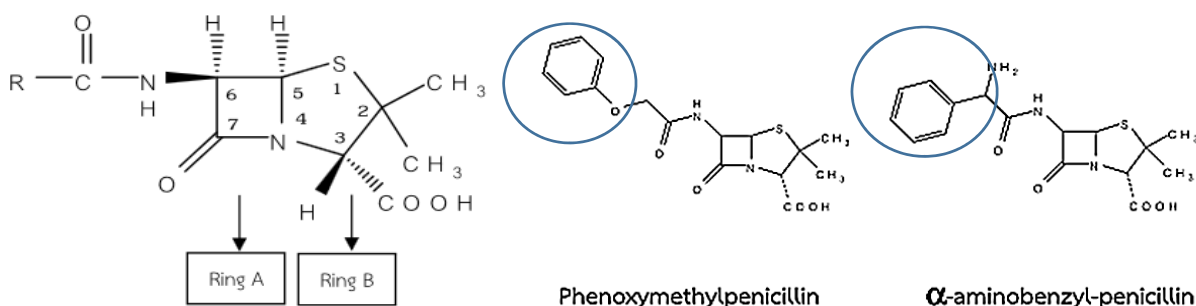
ปี (ค.ศ.)	จำนวนของสายพันธุ์ที่ใช้ทดสอบ	% Resistant strains at indicated breakpoint (micro g/ml)					
		Erythromycin		Clindamycin		Tetracycline	Ofloxacin
		1-4	≥8	1-2	≥4	≥16	≥14
1987	93	2.2	1.1	3.2	1.1	2.2	ไม่ทำการทดสอบ
1988	80	3.8	1.2	0.0	2.5	11.2	3.8
1989	74	1.3	2.7	0.0	0.0	8.0	1.3
1990	76	1.3	0.0	1.3	1.3	15.8	3.9
1991-1992	100	2.0	1.0	0.0	2.0	17.0	2.0

การเลือกยาด้านจุลชีพใน Group A streptococcus (GAS)

Penicillin V ควรเป็นยาอันดับแรกเพราะมีประสิทธิภาพและปลอดภัย ตลอดจนราคาถูก โดยระยะเวลาในการรักษาควรใช้ 10 วัน²⁵⁻²⁹ amoxicillin เริ่มแรกถูกนำมาแทนที่ penicillin V ในเด็กเพราะคุณสมบัติด้านรสชาติที่ดีกว่า บางหลักฐานพบว่า amoxicillin ดีกว่า penicillin V ในเรื่องของการดูดซึมที่ดีกว่า^{30,31} โดยพิจารณาโครงสร้างที่หมู่ฟังก์ชัน ที่สามารถดัดแปลงได้ดีกว่าทำให้วง beta-lactam ring ถูกเปิดวงได้ยาก (ตามภาพที่ 3)³² และนอกจากนี้ amoxicillin ยังสามารถใช้รักษา otitis media (Group A streptococcus (GAS) สามารถทำให้หูชั้นกลางอักเสบในเด็กที่อายุน้อยกว่า 4 ปีได้ถึง 15% ในขณะที่ amoxicillin-clavulanate ไม่ควรใช้เป็นลำดับแรกแม้ว่ามีประสิทธิภาพดีก็ตาม แต่ควรใช้ในกรณี acute recurrent tonsillitis³³ ส่วน penicillin G benzathine บริหารทางกล้ามเนื้อ พิจารณาให้เพียงครั้งเดียวมักจะเลือกใช้ในคนที่ไม่สามารถรับประทานจนครบ 10 วัน หรือมีความเสี่ยงในการเกิด rheumatic fever เช่น เคยเป็น rheumatic heart disease หรืออาศัยในชุมชนแออัด โดยระดับยาจะอยู่เลือดที่สามารถฆ่าเชื้อ GAS ได้นานถึง 21-28 วันในเด็ก อาจพิจารณาผสม procaine penicillin เพราะเนื่องจากอาจมีอาการปวดจาก penicillin G benzathine ได้^{22,39} ส่วน cephalosporins ควรเป็นยาทางเลือกเนื่องจากมี microbiologic และ clinical cure rates สูงกว่า



penicillin โดยพิจารณาใน cephalosporins รุ่นที่ 1 หรือ 2 มากกว่ารุ่นอื่นๆ เพราะสามารถป้องกันการดื้อยาในระยะยาวสำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin ไม่ใช่แบบ Type 1 hypersensitivity หรือไม่อันตรายถึงชีวิตอาจพิจารณาให้ cephalosporins (cefuroxime, cefpodoxime, cefdinir, ceftriaxone)³⁴⁻³⁶ กรณีผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin แบบ Type 1 hypersensitivity หรือไม่อันตรายถึงชีวิตอาจพิจารณาใช้กลุ่มยา macrolides (azithromycin, clarithromycin, erythromycin) ในเอเชียมีอัตราการดื้อยา macrolides ใน respiratory tract infections ถึง 20% ดังนั้นการใช้ azithromycin ควรใช้เป็นเวลา 5 วัน เพราะการใช้เพียง 3 วัน การศึกษา ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อย^{37,38} ส่วนในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin แบบ Type 1 hypersensitivity แล้วสงสัยมีการดื้อยา Macrolide พิจารณาใช้ Clindamycin³⁹⁻⁴⁰



ภาพที่ 3 การที่มี amide bond บริเวณตำแหน่ง 7 ทำให้ไม่คงตัวในกรด ด่าง โลหะหนัก ทำให้เกิดการเปิด beta-lactam ring ทำให้ดูดซึมได้ไม่ดี ดังนั้นเพิ่ม electron withdrawing group (วงกลม) เพื่อลดความเป็น nucleophile ของ carbonyl บริเวณตำแหน่ง 7 ทำให้ beta-lactam ring ถูกเปิดวงได้ยาก⁵⁷

ระยะเวลาในการใช้ยาต้านจุลชีพและขนาดยาต้านจุลชีพ

โดยทั่วไปต้องใช้เวลารักษาถึง 10 วันถึงจะกำจัดเชื้อ Group A streptococcus (GAS) และป้องกันภาวะแทรกซ้อน จากเชื้อได้ แม้ว่าอาการผู้ป่วยจะหายภายใน 2 วันก็ตาม โดยพบว่าการหยุดยา penicillin หลังจากรักษาไป 3 วันผู้ป่วยจะกลับมาเป็นซ้ำมากกว่ากลุ่มที่ใช้ไป 7 วัน คือ 50% และ 34% ตามลำดับ^{65,65}

สำหรับ cefpodoxime หรือ cefdinir พบว่าการใช้ยาเพียง 5 วัน มีประสิทธิภาพในการรักษา GAS เทียบเท่ากับการรักษา penicillin จำนวน 10 วัน นอกจากนี้สามารถใช้ ceftriaxone แบบฉีด จำนวน 3 เข็ม ติดต่อกัน 3 วัน หรือสามารถให้เป็นวันเว้นวันขณะที่ cephalosporin ตัวอื่น ๆ ต้องรักษา 10 วัน⁵² การติดตามอาการหลังใช้ยาต้านจุลชีพโดยทั่วไปอาการผู้ป่วยจะดีขึ้นภายใน 2-4 วันโดยพบว่าผู้ป่วยสามารถกลับไปทำงานตามปกติ ได้ภายใน 24 ชั่วโมง เนื่องจากอาการไข้เริ่มลดลง³⁻⁷ พิจารณาขนาดยาต้านจุลชีพตามตารางที่ 4



ตารางที่ 4 ขนาดยาต้านจุลชีพที่ใช้กำจัด เชื้อ Group A streptococcus (GAS)

ขนาดยาในผู้ใหญ่	ขนาดยาในเด็ก
Oral penicillin V 500 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน ⁺	-ถ้าน้ำหนักน้อยกว่าเท่ากับ 27 กิโลกรัม: 250 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน -ถ้าน้ำหนักมากกว่า 27 กิโลกรัม: 500 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน
Oral Amoxicillin 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน ⁺⁺	50 mg/กิโลกรัม/day โดยขนาดสูงสุดต่อวัน คือ 1000 มิลลิกรัม โดยแบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน
Penicillin G benzathine 1.2 million ยูนิต IM ⁺⁺⁺	-ถ้าน้ำหนักน้อยกว่าเท่ากับ 27 กิโลกรัม: 600000 ยูนิต IM -ถ้าน้ำหนักมากกว่า 27 กิโลกรัม: 1.2 million ยูนิต IM
Oral Cephalexin 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน [*]	25 -50 mg/กิโลกรัม/day โดยขนาดสูงสุดต่อวัน คือ 1000 mg โดยแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน
กรณีผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin เป็น Type 1 hypersensitivity หรือ อันตรายถึงชีวิต	
Oral Azithromycin 500 มิลลิกรัม ในวันแรก ตามด้วย 250 mg ในวันที่ 2-5	12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยขนาดสูงสุด 500 มิลลิกรัม/ครั้ง ตามด้วย 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยขนาดสูงสุด 250 มิลลิกรัม/ครั้ง ในวันที่ 2-5
ขนาดยาในผู้ใหญ่	ขนาดยาในเด็ก
กรณีผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin เป็น Type 1 hypersensitivity หรือ อันตรายถึงชีวิต	
Oral Clarithromycin 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน	7.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยขนาดสูงสุด 250 มิลลิกรัม/ครั้ง วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน
กรณีผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin เป็น Type 1 hypersensitivity แล้วสงสัยมีการดื้อยา Macrolide	
Oral Clindamycin 300 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน	-ถ้าน้ำหนักน้อยกว่าเท่ากับ 70 กิโลกรัม ใช้ 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยขนาดสูงสุด 300 มิลลิกรัม/ครั้ง วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน -ถ้าน้ำหนักมากกว่า 70 กิโลกรัม 300 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งเป็นเวลา 10 วัน

หมายเหตุ

+ซึ่งควรใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษา

++จาก 2009 American Heart Association (AHA) guidelines แนะนำว่า การใช้วันละครั้งพบว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการแบ่งรับประทานหลายครั้ง

+++ Penicillin G benzathine-penicillin G procaine mixture (Bicillin C-R 900/300) จะมีอาการปวดน้อยกว่า Penicillin G benzathine

*สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin ไม่ใช่แบบ Type 1 hypersensitivity หรือ ไม่อันตรายถึงชีวิตอาจพิจารณาใช้ cephalosporins Cefadroxil, cefprozil cefaclor cefuroxime loracarbef cefdinir cefpodoxime cefixime, และ ceftibuten สามารถใช้ได้แต่ต้องใช้เวลา 10 วัน สำหรับ cefpodoxime หรือ cefdinir พบว่าการใช้เพียง 5 วัน มีประสิทธิภาพในการรักษา GAS เทียบเท่ากับการรักษา penicillin จำนวน 10 วัน
การใช้ Ceftriaxone แบบฉีด จำนวน 3 เข็มติดต่อกัน 3 วัน หรือสามารถให้เป็นวันเว้นวัน



ดัดแปลงข้อมูลมาจาก

-American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.732.

-Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55:1279. The IDSA has published an erratum to this publication, which clarifies the ครั้ง of azithromycin:

<http://cid.oxfordjournals.org/content/58/10/1496.1.full>.

2. ยาที่ใช้รักษาตามอาการ (Supportive Therapy)^{41,20} ส่วนมากจะเป็นยาใช้เฉพาะที่ (topical/local therapies) นอกจากนี้ยังมีการใช้ Serratiopeptidase, NSAIDs และ Corticosteroids ร่วมด้วย ในกรณี โรคกรดไหลย้อน ควรได้รับ Antireflux และกลุ่มยาลดกรดเพราะเป็นการรักษาหลัก และกรณี สารก่อภูมิแพ้ และอากาศที่เย็นขึ้น ควรได้รับ Antihistamine ร่วมด้วย

ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลของยาอมต่อประสิทธิภาพในการลด sore throat

Lozenge	การศึกษา	อาการไม่พึงประสงค์จาก Lozenge	ประสิทธิภาพในการลด sore throat	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
Ambroxol lozenges ⁴³⁻⁴⁵	การศึกษาของ de Mey C และคณะ ปี 2008 ประเมินผลของ ambroxol lozenges ขนาด 20 mg ในผู้ป่วย 1,713 คนที่เป็น acute uncomplicated sore throat ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อและมีระดับความเจ็บปวด ปานกลาง ถึง รุนแรงมาก พบว่าอาการของผู้ป่วยลดลงที่เวลา 30 นาทีและ 3 ชั่วโมงหลังรับอมลูกอม โดยวัดจากการรับประทานครั้งแรก เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก	การรับรสที่ลิ้นเปลี่ยนแปลง	มีประสิทธิภาพในการลด sore throat ที่เวลา 30 นาที	Strepsils Chesty Cough®



ตารางที่ 5 ตารางแสดงผลของยาอมต่อประสิทธิภาพในการลด sore throat (ต่อ)

Lozenge	การศึกษา	อาการไม่พึงประสงค์จาก Lozenge	ประสิทธิภาพในการลด sore throat	ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
Benzocaine lozenges ⁴⁷⁻⁴⁹	การศึกษาของ Chrubasik S และคณะ ปี 2012 ประเมินผลของ benzocaine 8 mg lozenges ในผู้ป่วยเป็น acute uncomplicated sore throat พบว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้นหลังใช้ยาไปนาน 2 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก	อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ,Methemoglobinemia (พบไม่บ่อยแต่มีความรุนแรง)	มีประสิทธิภาพในการลด sore throat ที่เวลา 2 ชั่วโมง	Sigatrin [®]
Amylmetacresol และ 2,4-dichlorobenzyl alcohol lozenges ^{50,51}	-การศึกษาของ Wade AG และคณะ ปี 2011 ประเมินผลของ AMC/DCBA lozenges ในผู้ป่วยเป็น acute sore throat จาก upper respiratory tract infection พบว่าอาการปวดของผู้ป่วยดีขึ้นหลังใช้ยาไปนาน 5 นาที และ 2 ชั่วโมงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก -มีฤทธิ์ยับยั้งไวรัส (ยกเว้น Rhinovirus) และ แบคทีเรีย	ไม่มีรายงาน	มีประสิทธิภาพในการลด sore throat ที่เวลา 5 นาที	Strepsils [®]
Flurbiprofen ⁵²⁻⁵⁴	-การศึกษาของ Shephard A และคณะ ปี 2015 ประเมินผลของ flurbiprofen 8.75 mg lozenges ในผู้ป่วยเป็น acute sore throat ที่มีหรือไม่มี การติดเชื้อ Group A หรือ C streptococcal throat infection ที่ 3-4 ชั่วโมง พบว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้น โดยเริ่มเห็นประสิทธิภาพยาที่ 12 นาที	Hypersensitivity	มีประสิทธิภาพในการลด sore throat ที่เวลา 3-4 ชั่วโมง	Strepsils Maxpro [®]
Benzydamine hydrochloride และ Cetylpyridinium chloride ⁵⁵	การศึกษาของ Cingi C และคณะ ปี 2010 แต่เป็นรูปแบบ Throat sprays ในผู้ป่วย acute viral pharyngitis โดยลดอาการปวดได้อย่างมีนัยสำคัญในวันที่ 3 และ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก	ไม่มีรายงาน	มีประสิทธิภาพศึกษาในรูปแบบ Throat sprays	Diffiam [®] lozenges



ตารางที่ 6 ตารางแสดงผลของ Throat sprays และยาอื่นๆ ต่อประสิทธิภาพในการลด sore throat

Throat sprays และยา อื่นๆ	การศึกษา	อาการไม่พึงประสงค์ จาก Throat sprays และยาอื่นๆ	ประสิทธิภาพใน การลด sore throat
Throat sprays ผลผลิตส่วนใหญ่จะประกอบด้วย Phenol เช่น Chloraseptic ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น antiseptic และ anesthetic ⁵⁶			
Kamillosan M ^{®57}	Kamillosan มีส่วนประกอบที่สำคัญคือ น้ำมันหอมระเหยชนิดต่าง ๆ ได้แก่ คาร์โมมายล์, เปปเปอร์มินต์, แครี, เซจ, มะกรูด, ใบสน, ยูคาลิปตัส และปวยกัก นอกจากนี้ยังมีตัวยาซึ่งใช้บรรเทาอาการปวดและอักเสบ ได้แก่ methyl salicylate	ไม่มีรายงาน	มีประสิทธิภาพ
Propoliz Mouth Spray ^{®58}	มีส่วนประกอบของ Brazilian Green Propolis ช่วยต้านการอักเสบและลดอาการปวด นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและส่วนประกอบอื่นๆ เช่น น้ำผึ้ง, เมนทอล, เปปเปอร์มินต์ และสเปียร์มินต์	ไม่มีรายงาน	มีประสิทธิภาพ
Diffiam Forte ^{®55}	มีส่วนประกอบของ benzydamine 0.5 mg ต่อการพ่นยา 1 ครั้ง สามารถลดอาการปวดและอักเสบ	ไม่มีรายงาน	มีประสิทธิภาพ
ฟ้าทะลายโจร (<i>Aderographis paniculate</i>) ⁵⁹	-จากการศึกษาของ วิชญ์ ธรรมลิขิตกุลและคณะ ในปี 1991เปรียบเทียบผลการรักษาอาการไข้และเจ็บคอในกลุ่มคนที่ได้รับ paracetamol พบว่ากลุ่มคนที่ได้รับยาฟ้าทะลายโจรขนาด 6 g ต่อวันสามารถลดอาการไข้และเจ็บคอลงในวันที่ 3 ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจร 3 g ต่อวันหรือได้รับ paracetamol เพียงอย่างเดียว แต่หลัง 7 วัน ผลการรักษาไม่ต่างกัน และไม่ได้ผลสำหรับอาการเจ็บคอที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย -ขนาดที่มีการแนะนำรับประทานขนาด 500 mg ต่อแคปซูล ครั้งละ 3 แคปซูล วันละ 4 ครั้งหลังอาหาร อาการไม่พึงประสงค์	ปวดท้อง ท้องเดิน คลื่นไส้ เบื่ออาหาร วิงเวียนศีรษะ บางรายอาจเกิดลมพิษได้	มีประสิทธิภาพ



ตารางที่ 6 ตารางแสดงผลของ Throat sprays และยาอื่นๆ ต่อประสิทธิภาพในการลด sore throat (ต่อ)

Throat sprays และยาอื่นๆ	การศึกษา	อาการไม่พึงประสงค์จาก Throat sprays และยาอื่นๆ	ประสิทธิภาพในการลด sore throat
Serratiopeptidase ⁶³	สามารถลดปริมาณเสมหะ, ความชื้นของเสมหะ และการได้กลิ่นที่ผิดปกติที่เกิดจากโรคหุ, ตา, คอ และจมูก เมื่อให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพ โดยขนาดยาการใช้ขนาด 10 mg วันละ 3 ครั้ง นาน 7-8 วัน	ภาวะท้องเสีย และรู้สึกไม่สบายในระบบทางเดินอาหาร	ไม่พบประสิทธิภาพ
Glucocorticoids ⁶⁴⁻⁶⁶	-พบว่าสามารถลดระยะเวลาการเป็น sore throat แต่มีอาการไม่พึงประสงค์จากยาก่อนข้างมากเมื่อเปรียบเทียบกับ Paracetamol และ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) จากการศึกษาของ Hayward G และคณะ ปี 2012 ศึกษาในผู้ป่วย 374 คน อายุ 21-65 ปี โดย 50% เป็น group A streptococcal pharyngitis ประเมินผลการให้ Glucocorticoids ร่วมกับ ยาต้านจุลชีพ โดยให้ dexamethasone 10 mg/day (intramuscular หรือ oral), betamethasone 8 mg/day (intramuscular) หรือ prednisone 60 mg/day (oral) เป็นเวลา 1-2 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าผู้ป่วยหายจากอาการปวดที่ 24-48 ชั่วโมง โดยเวลาปวดลดลงเริ่มที่ 6 ชั่วโมง - The Infectious Disease Society of America (IDSA) ยังแนะนำ การใช้ glucocorticoids เป็นยาเสริมในการรักษา streptococcal pharyngitis ในผู้ใหญ่ แต่เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่มากพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดมากและไม่สามารถที่จะกลืนน้ำลายได้ โดยทั่วไปแนะนำให้ 0.1-2 mg/กิโลกรัม/day ขนาดสูงสุด 60 mg/day แบ่งให้ 3-4 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 1-2 วัน	-กลุ่มยาพิจารณาระวังผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร, ภาวะซีด, ภาวะนอนไม่หลับ และการลดขนาดของยาควรค่อยๆ ลดขนาด (Tapering ครั้ง) โดยเฉพาะอย่างยิ่งคนที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อม้ามโตล้มเหลว	มีประสิทธิภาพ



สรุป

โรคคออักเสบเกิดจากเยื่อภายในคออักเสบทำให้มีอาการเจ็บคอ สาเหตุของโรคคออักเสบเฉียบพลัน (Acute pharyngitis) สามารถแบ่งสาเหตุออกเป็น 2 ประเภทหลักๆ คือ 1. เกิดจากการติดเชื้อโดยส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อไวรัส รองลงมา คือ เชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Group A streptococcus (GAS) 2. สาเหตุอื่นๆที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น การสูบบุหรี่, second hand การสูบบุหรี่, โรคกรดไหลย้อน, สารก่อภูมิแพ้ และอากาศที่เย็นชื้น โรคคออักเสบเกิดจากเชื้อ Group A streptococcus (GAS) จำเป็นต้องใช้ยาต้านจุลชีพ ดังนั้นต้องทำการวินิจฉัยโรคและแยกสาเหตุออกให้ได้ โดย penicillin V ควรพิจารณาใช้อันดับแรกเพราะมีประสิทธิภาพและปลอดภัย ตลอดจนราคาถูก ระยะเวลาในการรักษาควรใช้ 10 วัน ยกเว้น cefpodoxime หรือ cefdinir พบว่าการใช้เพียง 5 วัน มีประสิทธิภาพในการรักษา GAS เทียบเท่ากับการรักษา penicillin จำนวน 10 วัน และในคนเอเชียมีอัตราการดื้อยาต่อเชื้อ macrolides ใน respiratory tract infections ถึง 20% ดังนั้นการเลือกยาขึ้นกับพื้นที่ระบาดและเงื่อนไขของผู้ป่วย เช่น การแพ้ penicillin เป็น Type 1 hypersensitivity หรืออันตรายถึงชีวิต ขณะที่สาเหตุอื่นๆที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อให้พิจารณาตามสาเหตุที่เกิดขึ้นแล้วพิจารณาทำการรักษาเฉพาะโรค



เอกสารอ้างอิง

1. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:449.
2. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134:506.
3. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106:870.
4. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:635.
5. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253:1271.
6. Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD000023.
7. Gilbert GG, Pruitt BE. School health education in the United States. *Hygie* 1984; 3:10.
8. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD000023.
9. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1279.
10. Glynn F, Fenton JE. Diagnosis and management of supraglottitis (epiglottitis). *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:200.
11. Ungkanont K, Yellon RF, Weissman JL, et al. Head and neck space infections in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:375.
12. Reynolds SC, Chow AW. Life-threatening infections of the peripharyngeal and deep fascial spaces of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:557.
13. Abdel-Haq N, Quezada M, Asmar BI. Retropharyngeal abscess in children: the rising incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul. 31(7):696-9.
14. Valle SL. Febrile pharyngitis as the primary sign of HIV infection in a cluster of cases linked by sexual contact. *Scand J Infect Dis* 1987; 19:13.
15. de Jong MD, Hulsebosch HJ, Lange JM. Clinical, virological and immunological features of primary HIV-1 infection. *Genitourin Med* 1991; 67:367.
16. ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 1:1.



17. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55:1279.
18. Tan T, Little P, Stokes T, Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self-limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. BMJ 2008; 337: a437.
19. Betriu C, Sanchez A, Gomez M, et al. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1717.
20. CHAMOVITZ R, CATANZARO FJ, STETSON CA, RAMMELKAMP CH Jr. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. I. Evaluation of benzathine penicillin G. N Engl J Med 1954; 251:466.
21. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:630.
22. Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. Clin Infect Dis 1998; 26:1341.
23. Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, et al. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child 1985; 139:1145.
24. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. Ann Intern Med 2001; 134:506.
25. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.732.
26. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55:1279.
27. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9:CD004406.
28. Gopichand I, Williams GD, Medendorp SV, et al. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/กิโลกรัม/day) versus standard-^{สูง} ครั้ง penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. Clin Pediatr (Phila) 1998; 37:341.
29. Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, et al. Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Clin Pediatr (Phila) 2003; 42:219



30. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. Principles of Medicinal Chemistry: Antimycobacterial Agents. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1995. 750-751.
31. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin and amoxycillin/clavulanate potassium. J Antimicrob Chemother 1989; 24:227.
32. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. Pediatrics 2005; 115:1048.
33. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. Clin Infect Dis 2004; 38:1526.
34. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. Pediatrics 2004; 113:866.
35. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:297.
36. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:S129.
37. Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. J Pediatr 1991; 119:123.
38. DENNY FW, WANNAMAKER LW, BRINK WR, et al. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. J Am Med Assoc 1950; 143:151.
39. BRINK WR, RAMMELKAMP CH Jr, DENNY FW, WANNAMAKER LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. Am J Med 1951; 10:300.
40. Limb M, Connor A, Pickford M, et al. Scintigraphy can be used to compare delivery of sore throat formulations. Int J Clin Pract 2009; 63:606.
41. Watt EE, Betts BA, Kotey FO, et al. Menthol shares general anesthetic activity and sites of action on the GABA(A) receptor with the intravenous agent, propofol. Eur J Pharmacol 2008; 590:120.
42. Schutz A, Gund HJ, Pschorn U, et al. Local anaesthetic properties of ambroxol hydrochloride lozenges in view of sore throat. Clinical proof of concept. Arzneimittelforschung 2002; 52:194.
43. Fischer J, Pschorn U, Vix JM, et al. Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride lozenges in sore throat. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials regarding the local anaesthetic properties. Arzneimittelforschung 2002; 52:256.



44. de Mey C, Peil H, Kölsch S, et al. Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. EBM-based clinical documentation. *Arzneimittelforschung* 2008; 58:557.
45. Wonnemann M, Helm I, Stauss-Grabo M, et al. Lidocaine 8 mg sore throat lozenges in the treatment of acute pharyngitis. A new therapeutic option investigated in comparison to placebo treatment. *Arzneimittelforschung* 2007; 57:689.
46. Busch R, Graubaum HJ, Grünwald J, Schmidt M. Double-blind comparison of two types of benzocaine lozenges for the treatment of acute pharyngitis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60:245.
47. Kagan G, Huddleston L, Wolstencroft P. Two lozenges containing benzocaine assessed in the relief of sore throat. *J Int Med Res* 1982; 10:443.
48. Chrubasik S, Beime B, Magora F. Efficacy of a benzocaine lozenge in the treatment of uncomplicated sore throat. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:571.
49. McNally D, Simpson M, Morris C, et al. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64:194.
50. Wade AG, Morris C, Shephard A, et al. A multicentre, randomised, double-blind, single-^{ครั้ง} study assessing the efficacy of AMC/DCBA Warm lozenge or AMC/DCBA Cool lozenge in the relief of acute sore throat. *BMC Fam Pract* 2011; 12:6.
51. Watson N, Nimmo WS, Christian J, et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000; 54:490.
52. Blagden M, Christian J, Miller K, Charlesworth A. Multi^{ครั้ง} flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *Int J Clin Pract* 2002; 56:95.
53. Schachtel B, Aspley S, Shephard A, et al. Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity. *Pain* 2014; 155:422.
54. Cingi C, Songu M, Ural A, et al. Effect of chlorhexidine gluconate and benzydamine hydrochloride mouth spray on clinical signs and quality of life of patients with streptococcal tonsillopharyngitis: multicentre, prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *J Laryngol Otol* 2011; 125:620.
55. Buchholz V, Leuwer M, Ahrens J, et al. Topical antiseptics for the treatment of sore throat block voltage-gated neuronal sodium channels in a local anaesthetic-like manner. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2009; 380:161.



56. Kamillosan-M [cited 2016 November 20,]. Available from:
<http://www.mims.com/Thailand/drug/search/Kamillosan-M>
57. Propoliz mouth spray [cited 2016 November 20,]. Available from:
<http://www.propolizspray.com/>
58. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล และคณะ. ประสิทธิภาพของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในการรักษาอาการไข้และเจ็บคอ
จดหมายเหตุนานาชาติทางการแพทย์ 2534; 74(10) : 437-42
59. Schachtel BP, Fillingim JM, Lane AC, et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. A double-blind study comparing aspirin with caffeine to aspirin and placebo in patients with sore throat. Arch Intern Med 1991; 151:733.
60. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR, et al. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. Clin Pharmacol Ther 1988; 44:704.
61. Schachtel BP, Cleves GS, Konerman JP, et al. A placebo-controlled model to assay the onset of action of nonprescription-strength analgesic drugs. Clin Pharmacol Ther 1994; 55:464
62. สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. Serratiopeptidase: หลักเกณฑ์และหลักฐานเชิงประจักษ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547.
<http://www.thaifda.com/ed2547/lib/doc/chapter8/บทที่%2010%20serratiopeptidase.pdf>.
63. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012; 55:1279.
64. Korb K, Scherer M, Chenot JF. Steroids as adjuvant therapy for acute pharyngitis in ambulatory patients: a systematic review. Ann Fam Med 2010; 8:58.
65. Wing A, Villa-Roel C, Yeh B, et al. Effectiveness of corticosteroid treatment in acute pharyngitis: a systematic review of the literature. Acad Emerg Med 2010; 17:476.
66. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD008268.
67. Betriu C, Sanchez A, Gomez M, et al. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1717.
68. CHAMOVITZ R, CATANZARO FJ, STETSON CA, RAMMELKAMP CH Jr. Prevention of rheumatic fever by treatment of previous streptococcal infections. I. Evaluation of benzathine penicillin G. N Engl J Med 1954; 251:466.
69. Coonan KM, Kaplan EL. In vitro susceptibility of recent North American group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. Pediatr Infect Dis J 1994; 13:630.
70. Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R, et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium. Clin Infect Dis 1998; 26:1341.



71. Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, et al. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985; 139:1145.
72. Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134:506.
73. American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. p.732.
74. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1279.
75. van Driel ML, De Sutter AI, Habraken H, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9:CD004406.
76. Gopichand I, Williams GD, Medendorp SV, et al. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/กิโลกรัม/day) versus standard-ครั้ง penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37:341.
77. Curtin-Wirt C, Casey JR, Murray PC, et al. Efficacy of penicillin vs. amoxicillin in children with group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42:219
78. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. *Principles of Medicinal Chemistry: Antimycobacterial Agents*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1995.750-751.
79. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin and amoxycillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24:227.
80. Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005; 115:1048.
81. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1526.
82. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004; 113:866.
83. Cohen R, Reinert P, De La Rocque F, et al. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:297.



84. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:S129.
85. Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, et al. Clindamycin treatment of chronic pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1991; 119:123.
86. DENNY FW, WANNAMAKER LW, BRINK WR, et al. Prevention of rheumatic fever; treatment of the preceding streptococcal infection. *J Am Med Assoc* 1950; 143:151.
87. BRINK WR, RAMMELKAMP CH Jr, DENNY FW, WANNAMAKER LW. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10:300.