

ความเหมาะสมและรูปแบบของการได้รับยาปฏิชีวนะในผู้ป่วย โรคคอหอยอักเสบเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลระดับทุติยภูมิแห่งหนึ่ง

สาวิตรี เหล่าไพบุลย์กุล¹, จิระวดี กลับนวล¹, ณิชารีย์ สุวรรณพงศ์¹, ศิริภรณ์ เดชาพงษ์¹, วรณวิภา แก้วมณี², ธนวัฒน์ คงยศ¹

¹สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์
²แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลสิชล จังหวัดนครศรีธรรมราช

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความเหมาะสมและรูปแบบการได้รับยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันโดยใช้ Centor criteria **วิธีการ:** ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันและมารับการรักษา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม-30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 จากฐานข้อมูลในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิแห่งหนึ่ง ผู้วิจัยประเมินความเหมาะสมในการได้รับยาปฏิชีวนะด้วยเกณฑ์ของ Centor **ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 346 ราย ได้รับยาปฏิชีวนะ 304 ราย (ร้อยละ 87.9) การสั่งจ่ายยาในผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 3.0) มีความเหมาะสม ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะมี 42 ราย (ร้อยละ 12.1) พบผู้ป่วย 41 รายเมื่อประเมินแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับยา (ร้อยละ 97.6) ส่วนอีก 1 ราย (ร้อยละ 2.4) จำเป็นต้องได้รับยาแต่ไม่ได้รับยา ยาปฏิชีวนะที่มีการสั่งใช้มากที่สุด คือ amoxicillin รูปแบบของการสั่งใช้ที่พบมากที่สุด คือ amoxicillin ขนาด 500 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 5 วัน ไม่มีผู้ป่วยรายใดได้รับยาขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อวันตามแนวทางการรักษา **สรุป:** ผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันของโรงพยาบาลมากกว่าร้อยละ 90 ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ การศึกษาพบรูปแบบการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสมตามแนวทางการรักษาทั้งในด้านขนาดและระยะเวลาในการรักษา ซึ่งอาจกระทบต่อผลลัพธ์การรักษา ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และเพิ่มโอกาสในการเกิดเชื้อดื้อยาได้

คำสำคัญ: คอหอยอักเสบเฉียบพลัน เกณฑ์เซนเตอร์ การใช้ยาอย่างสมเหตุผล ยาปฏิชีวนะ

รับต้นฉบับ: 1 ส.ค. 2561, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 15 ต.ค. 2561, รับลงตีพิมพ์: 12 พ.ย. 2561

ผู้ประสานงานบทความ: สาวิตรี เหล่าไพบุลย์กุล สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ อำเภอท่าศาลา จังหวัดนครศรีธรรมราช 80161 E-mail: sawitree.th@wu.ac.th

Appropriateness and Pattern of Antibiotics Prescribed to Patients with Acute Pharyngitis in a Secondary Care Hospital

Sawitree Laopaiboonkun¹, Jiravadee Klubnual¹, Nicharee Suwanpong¹,
Siriporn Dechaphong¹, Wanwipa Kaewmanee², Tanawat Kongyot¹

¹School of Pharmacy, Walailak University

²Pharmacy Department, Sichon Hospital, Nakhon Si Thammarat

Abstract

Objective: To study the appropriateness and pattern of antibiotic use in patients with acute pharyngitis using the Centor criteria. **Method:** The investigators identified patients diagnosed with acute pharyngitis and received treatment during January 1 to June 30, 2017, from the database of the outpatient department of a secondary hospital. The researchers assessed the appropriateness of prescribed antibiotics to the patients with the Centor criteria. **Results:** 346 patients received antibiotics (87.9%). In nine (3.0%) patients, the prescribing was regarded as appropriate. Among 42 patients (12.1%) receiving no antibiotics, 41 (97.6%) did not need antibiotics. One case (2.4%) required medication but did not receive it. The most commonly prescribed antibiotics was amoxicillin. The most prevalent pattern of prescribing was 2 capsules of 500 mg amoxicillin twice a day for 5 days. No patients received the drug with 1,000 mg dose as recommended by the guideline. **Conclusion:** More than 90% of patients with acute pharyngitis did not need antibiotics. The study found that the use of antibiotics was not appropriate according to the treatment guidelines in terms of dose and duration of treatment. This may affect the treatment outcomes, adverse drug reactions and the increased chances of antibiotic resistance.

Keywords: acute pharyngitis, Centor criteria, rational drug use, antibiotics

บทนำ

อาการเจ็บคอเป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบบ่อยในปัจจุบัน และมักเป็นอาการเด่นที่พบในโรคคอหอยอักเสบ (pharyngitis) สาเหตุส่วนใหญ่มักเกิดจากการติดเชื้อไวรัส เช่น adenovirus, rhinovirus ซึ่งไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา ส่วนการติดเชื้อแบคทีเรียมักมีสาเหตุจากการติดเชื้อ *Streptococcus pyogenes* โดยพบได้ในเด็กร้อยละ 20-30 ที่เกิดโรคทั้งหมด ส่วนในผู้ใหญ่สามารถพบได้ร้อยละ 5-15 ในการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลัน (acute pharyngitis) จากการติดเชื้อ *Streptococcus pyogenes* ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะในการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะไข้รูห์มาติก (rheumatic fever) ที่พบการเกิดได้มากในเด็ก (1, 2)

การวินิจฉัยแยกสาเหตุของการเกิดโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันมีความสำคัญในการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะกับผู้ป่วย ตามแนวทางการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันของสมาคมโรคติดเชื้อประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2012 (Infectious Diseases Society of America; IDSA) (1) แนะนำให้เก็บตัวอย่างจากคอส่งตรวจ rapid antigen detection test (RADT) และ/หรือส่งเพาะเชื้อ (throat culture) เพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับการติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น ไม่มีน้ำมูก ไม่มีอาการไอ ต่อมทอนซิลบวมหรือมีจุดหนอง วิธีดังกล่าวมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของผลตรวจที่ค่อนข้างสูง แต่ในประเทศไทยการตรวจไม่ได้นิยมใช้ในทุกรัฐบาลรวมถึงร้านยาที่ไม่สามารถตรวจได้ เนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านการตรวจ ค่าใช้จ่าย และระยะเวลาในการรอผล จากข้อจำกัดดังกล่าว ในทางปฏิบัติจึงได้มีการนำเกณฑ์การประเมินอาการทางคลินิกเพื่อพิจารณาการเกิดโรคคอหอยอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียมาใช้ เช่น Centor criteria โดยเป็นเกณฑ์ในการพิจารณาการจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคคอหอยอักเสบที่สำนักคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยนำมาใช้เป็นแนวทางในโครงการการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (antibiotic smart use) ปี พ.ศ. 2554 (3)

Centor criteria (4) เป็นเกณฑ์การประเมินที่ใช้ทำนายโอกาสในการติดเชื้อ *S. pyogenes* ซึ่งเหมาะกับการนำไปใช้ในผู้ใหญ่ การประเมินพิจารณาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยและให้คะแนนข้อละ 1 คะแนน ได้แก่ 1) อุดหนูกมีร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส 2) ไม่มีอาการไอ 3)

ต่อมหน้าเหลืองข้างคอ (anterior cervical nodes) บวมกดเจ็บ 4) ต่อมทอนซิลบวมหรือมีจุดหนอง (tonsillar swelling or exudates) คะแนนรวมทั้งหมดเท่ากับ 4 คะแนน หากคะแนนน้อยกว่า 3 คะแนนจะพบความเสี่ยงในการติดเชื้อ *S. pyogenes* น้อยกว่าร้อยละ 20 และไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา ส่วนคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน จะพบความเสี่ยงในการติดเชื้อ *S. pyogenes* ประมาณร้อยละ 40-60 (5, 6) ให้พิจารณาจ่ายยาปฏิชีวนะในการรักษา อย่างไรก็ตามในต่างประเทศมีการแนะนำให้ตรวจ RADT หรือส่งเพาะเชื้อ กรณีที่ผลประเมินเป็น 2 คะแนนเมื่อใช้ Centor criteria หรือ 2-3 คะแนนเมื่อใช้ modified Centor criteria แล้วค่อยพิจารณาจ่ายยาปฏิชีวนะตามผลการตรวจ (2, 7) ส่วนในประเทศไทยจากข้อจำกัดของการตรวจจึงใช้การพิจารณาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นหลัก การนำเกณฑ์การให้คะแนนมาใช้ช่วยให้การจ่ายยาปฏิชีวนะมีความเหมาะสมมากยิ่งขึ้น ขณะที่การวินิจฉัยที่พิจารณาจากอาการคลินิกเพียงอย่างเดียว อาจนำไปสู่การจ่ายยาปฏิชีวนะเกินความจำเป็นได้ (7) ส่งผลกระทบต่อปัญหาเชื้อดื้อยา และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา นอกจากความเหมาะสมด้านการได้รับยาปฏิชีวนะแล้ว ในทางปฏิบัติยังพบการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสม เช่น การใช้ยากลุ่ม fluoroquinolones ที่มากเกินไปจนความจำเป็น การได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins ในระยะเวลาการรักษาที่น้อยกว่า 10 วัน

จากการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่เหมาะสม ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นในประเทศไทยอย่างต่อเนื่อง สำนักคณะกรรมการอาหารและยาจึงได้ริเริ่มโครงการส่งเสริมการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุผล (antibiotics smart use: ASU) โดยมีเป้าหมายลดการใช้ยาปฏิชีวนะใน 3 โรคหลักที่พบบ่อย ได้แก่ โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection: URI) โรคท้องร่วงเฉียบพลัน และแผลเลือดออก (3) สำหรับโรค URI ซึ่งรวมถึงโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันได้มีการส่งเสริมให้มีการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยกำหนดตัวชี้วัดการใช้ยาปฏิชีวนะในโรค URI และหลอดลมอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยนอกที่เกณฑ์ระบุว่าต้องน้อยกว่าร้อยละ 20 เนื่องจากในภาพรวมพบการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียน้อยกว่าร้อยละ 10 และพบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะในโรคดังกล่าวที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียไม่เกิดประโยชน์ (8)

คณะผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาถึงความเหมาะสมในการได้รับยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลัน โดยใช้ Centor criteria โดยเป็นการเก็บข้อมูลจากการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะในกลุ่มโรคหัดตาม ICD-10 ของโครงการฯ เนื่องจากการศึกษาที่ประเมินความเหมาะสมในการได้รับยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลในประเทศไทยยังมีไม่มาก ประกอบกับโรงพยาบาลที่ทำการศึกษายังไม่เคยมีการประเมินถึงความเหมาะสมดังกล่าว ทั้งนี้เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ระมัดระวังการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันมากยิ่งขึ้น

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวาง ซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ ตามเอกสารรับรองเลขที่ WUEC-16-122-01

ตัวอย่าง

ตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15-44 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันและมาได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลระดับทุติยภูมิแห่งหนึ่งระหว่างวันที่ 1 มกราคม - วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูล HOSxP ในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจากผลการวินิจฉัยตามที่ระบุใน ICD-10 โดยใช้คำว่า คอหอยอักเสบเฉียบพลัน (acute pharyngitis) จากนั้นผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันที่มีอายุ 15-44 ปี บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ วันที่เข้ารับการรักษา น้ำหนัก สิทธิการรักษา โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา การได้รับยาปฏิชีวนะทั้งชนิด รูปแบบ จำนวน พร้อมทั้งประเมินความเหมาะสมในการได้รับยาปฏิชีวนะจากเกณฑ์ Centor

การประเมินความเหมาะสม

การประเมินความเหมาะสมของการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะทำโดยผู้วิจัย 3 คน โดยใช้เกณฑ์การประเมิน Centor หากผู้วิจัยได้ผลการประเมินไม่ตรงกัน ผู้วิจัยจะอภิปรายร่วมกันเพื่อหาข้อสรุป เกณฑ์ของ Centor มี 4 ข้อ 1) อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส 2) ไม่มีอาการไอ 3) ต่อมทอนซิลอักเสบหรือมีจุดหนอง การประเมินอาการทั้ง 4

พิจารณาจากผลการตรวจร่างกายของแพทย์ หรือข้อมูลที่ระบุไว้ในฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล ในส่วนของอาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล (chief complaint) ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน และการตรวจร่างกาย หากไม่พบอาการทั้งสิ้นหรือไม่ได้ระบุไว้ ให้ถือว่าไม่มีอาการดังกล่าว

การศึกษานี้ใช้เกณฑ์ Centor ตามแนวทางสำนักคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยและคณะอนุกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยเกณฑ์ Centor ไม่ได้คิดคะแนนในเรื่องอายุ ซึ่งระบาดวิทยาของการติดเชื้อ *S. pyogenes* ในคนแต่ละวัยมีความแตกต่างกัน ส่วน McIsaac criteria มีการพิจารณาในด้านอายุร่วมด้วย อย่างไรก็ตามในการศึกษาได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีช่วงอายุ 15-44 ปี ซึ่งมีโอกาสการติดเชื้อ *S. pyogenes* ในการก่อโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันที่ใกล้เคียงกัน

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนาสรุปข้อมูลในส่วน of ข้อมูลพื้นฐาน ผลการประเมินความเหมาะสมของการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลัน และรูปแบบในการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะ

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยจำนวน 346 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 63.5) อายุเฉลี่ย 28.5 ± 8.6 ปี โรคประจำตัวที่พบมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 2.0) ประวัติการแพ้ยาส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่ม penicillins (ร้อยละ 1.7) และสิทธิการรักษาเป็นสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าเป็นหลัก (ร้อยละ 70.8) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

ถึงแม้โรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันมักมีอาการที่ไม่รุนแรง และสามารถรับการรักษาในร้านยาได้ด้วยความสะดวกและรวดเร็ว แต่จากผลการศึกษาพบผู้ป่วยทั้งสิ้น 346 ราย คิดเป็นจำนวน 58 รายต่อเดือน ซึ่งใกล้เคียงกับในร้านยาที่มีผู้ป่วยที่มีอาการเช่นนี้เข้ามารับการรักษาเฉลี่ย 64 คนต่อเดือน (9) จากข้อมูลชี้ให้เห็นว่ายังมีผู้ป่วยจำนวนมากน้อยเลือกที่จะรับการรักษาที่โรงพยาบาล ดังนั้นการประเมินความเหมาะสมการในการได้รับยาปฏิชีวนะในโรงพยาบาลจึงเป็นสิ่งที่ควรให้ความสำคัญเช่นเดียวกับในร้านยาเพื่อให้เกิดความเหมาะสมของการจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคดังกล่าว

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (n = 346)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ ชาย	126	36.4
หญิง	220	63.6
ช่วงอายุ (ปี)		
15-19	65	18.8
20-24	66	19.1
25-29	63	18.2
30-34	51	14.7
35-39	54	15.6
40-44	47	13.6
สิทธิการรักษา		
สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ	29	8.4
ประกันสังคม	43	12.4
หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า	245	70.8
อื่นๆ (ชำระเงินเอง บัตรต่างด้าว สิทธิทหารพราน ครอบครัว อสม.)	29	8.4
โรคประจำตัว ¹		
ความดันโลหิตสูง	7	2.0
เบาหวานชนิดที่ 2	6	1.7
หอบหืด	4	1.2
โรคภูมิแพ้	4	1.2
โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง	2	0.6
ธาลัสซีเมีย	2	0.6
ไขมันในเลือดสูง	1	0.3
ไทรอยด์เป็นพิษ	1	0.3
systemic lupus erythematosus	1	0.3
แผลในกระเพาะอาหาร	1	0.3
อาการ bipolar	1	0.3
โรคจิตเภท	1	0.3
วัณโรค	1	0.3
ประวัติแพ้ยา ¹		
ยากลุ่ม NSAIDs	6	1.7
ยากลุ่ม penicillins	5	1.4
ยากลุ่ม sulfonamides	2	0.6
ยาด้านจุลชีพกลุ่มอื่น ๆ	5	1.4
ยาอื่น ๆ	5	1.4

1: ผู้ป่วย 1 รายอาจมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรคหรือประวัติแพ้ยามากกว่า 1 ชนิด

การศึกษาพบผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 220 ราย (ร้อยละ 63.6) มีอายุเฉลี่ย 28.5 ± 8.63 ปี ในด้านอายุ การศึกษานี้ได้คัดเลือกกลุ่มคนที่มีอายุระหว่าง 15-44 ปี เนื่องจากเกณฑ์ Centor เหมาะสำหรับการใช้ทำนายโอกาสในการติดเชื้อ *S. pyogenes* ในผู้ใหญ่ อีกทั้งโอกาสที่โรคนี้จะเกิดจากเชื้อ *S. pyogenes* มีใกล้เคียงกันสำหรับผู้ที่อายุระหว่าง 15-44 ปี (10)

ช่วงอายุที่พบการเกิดโรคมามากที่สุดคือ 20-24 ปี (ร้อยละ 19.1) น้อยที่สุดคือ 39-44 ปี (ร้อยละ 13.6) ด้านโรคประจำตัวพบว่ามีผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวจำนวน 34 ราย (ร้อยละ 9.8) โรคที่พบบ่อยที่สุดคือความดันโลหิตสูงจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 2.0) ข้อเสนอแนะของคณะกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล คือ ควรให้ยาปฏิชีวนะแก่ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจรูห์มาติก เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ แม้ได้คะแนนประเมินน้อยกว่า 3 (8) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว การศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยที่แพ้ยาจำนวนทั้งหมด 19 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยแพ้ยาปฏิชีวนะทั้งหมด 8 ราย โดยแพ้ยาในกลุ่ม penicillins มากที่สุดคือ 5 ราย ซึ่งส่งผลต่อการเลือกจ่ายยาปฏิชีวนะของแพทย์

ความเหมาะสมในการได้รับยาปฏิชีวนะ

ผู้ป่วยจำนวน 346 ราย มีผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะจำนวน 304 ราย (ร้อยละ 87.9) เมื่อประเมินโดยใช้เกณฑ์ Centor พบผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 3.0) มีความเหมาะสมในการได้รับยา ส่วนอีก 295 ราย (ร้อยละ 97.0) ไม่จำเป็นต้องได้รับยา ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะมี 42 ราย (ร้อยละ 12.1) พบผู้ป่วย 41 ราย (ร้อยละ 97.6) เมื่อประเมินแล้วไม่จำเป็นต้องได้รับยา ส่วนอีก 1 ราย (ร้อยละ 2.4) จำเป็นต้องได้รับยาแต่ไม่ได้รับ

แนวทางการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผลของประเทศไทยกำหนดตัวชี้วัดการใช้ยาปฏิชีวนะในโรค URI และหลอดลมอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยนอกโดยมีเกณฑ์ที่น้อยกว่าร้อยละ 20 เนื่องจากในภาพรวมการติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียพบน้อยกว่าร้อยละ 10 การใช้ยาปฏิชีวนะในโรคดังกล่าวที่ไม่ได้เกิดจากเชื้อแบคทีเรียไม่เกิดประโยชน์ (8) ผลการศึกษานี้สามารถช่วยยืนยันถึงข้อมูลดังกล่าว อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันเท่านั้น โดยไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรค URI ทั้งหมด ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบว่า

ผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันมากกว่าร้อยละ 80 ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ (11-12)

อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือ ต่อมทอนซิลบวมหรือมีจุดหนองบริเวณต่อมทอนซิลจำนวน 194 ราย (ร้อยละ 56.1) รองลงมาคือไม่มีอาการไอ จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 17.9) มีอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียส จำนวน 52 ราย (ร้อยละ 15.0) และต่อมน้ำเหลืองข้างคอบวมกดเจ็บจำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.3) ตามลำดับ จากข้อมูลด้านความจำเพาะของอาการแสดงทางคลินิกกับการเกิดโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียพบว่า การมีจุดหนองที่ต่อมทอนซิลบวมมีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 85 (2) และมักเป็นสาเหตุในการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะกับผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการมีต่อมทอนซิลบวมหรือมีจุดหนองอาจเกิดได้จากเชื้อไวรัส เช่น adenovirus, herpesvirus ได้ (13) อีกทั้งเกณฑ์ Centor ระบุว่า ผลการประเมินที่น้อยกว่า 3 คะแนน พบโอกาสการติดเชื้อ *S. pyogenes* น้อยกว่าร้อยละ 20 ดังนั้นในการพิจารณาสาเหตุของการเกิดโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันอาจใช้การประเมินด้วยอาการแสดงทางคลินิกเพียงข้อใดข้อหนึ่งได้ยาก

หากต้องการวินิจฉัยที่ชัดเจนมากกว่าการใช้อาการทางคลินิก ต้องอาศัยผลของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ IDSA (1) แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอาการบ่งชี้ถึงการเจ็บคอที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียควรได้รับการตรวจยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีการ RADT และ/หรือ throat culture ซึ่งเป็นวิธีการที่มีความไวและความจำเพาะที่ค่อนข้างสูง แต่การตรวจมีข้อจำกัดในเรื่องของค่าใช้จ่าย และเวลาที่ใช้ในการรอผลตรวจ ในทางปฏิบัติจึงไม่ได้นิยมใช้วิธีนี้เพื่อยืนยันการติดเชื้อ *S. pyogenes* ดังนั้นการใช้เกณฑ์การประเมินจากอาการทางคลินิกจึงมีส่วนสำคัญ เกณฑ์เหล่านี้มีหลายเกณฑ์ เช่น Centor, McIsaac เป็นต้น การศึกษานี้ใช้เกณฑ์ Centor ตามแนวทางสำนักคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย และคณะกรรมการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล เกณฑ์นี้ไม่ได้คิดคะแนนในเรื่องอายุ ซึ่งผู้ที่มีอายุต่างกันมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *S. pyogenes* ที่แตกต่างกัน ส่วน McIsaac criteria มีการพิจารณาอายุร่วมด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีช่วงอายุ 15-44 ปี ซึ่งมีโอกาสการติดเชื้อ *S. pyogenes* ในการก่อโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันที่ใกล้เคียงกัน

รูปแบบการได้รับยาปฏิชีวนะ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ 304 ราย รายการยาปฏิชีวนะที่ได้รับ ได้แก่ amoxicillin (ร้อยละ 87.8) roxithromycin (ร้อยละ 6.9) amoxicillin/clavulanate potassium (ร้อยละ 3.6) erythromycin (ร้อยละ 0.7) clindamycin (ร้อยละ 0.7) และ doxycycline (ร้อยละ 0.3) ตามลำดับ

จากตารางที่ 2 รูปแบบยาที่ถูกสั่งจ่ายที่ถูกสั่งจ่ายมากที่สุด คือ amoxicillin ในขนาด 500 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลา 5 วัน จำนวน 116 ครั้ง (ร้อยละ 38.2) รองมาคือ amoxicillin ในขนาด 500 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง สั่งจ่ายเป็นระยะเวลา 5 วันจำนวน 95 ครั้ง (ร้อยละ 31.2)

แนวทางการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันของ IDSA แนะนำการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีสาเหตุจากเชื้อ *S. pyogenes* โดยให้ยาในกลุ่ม penicillins ได้แก่ penicillin V และยา amoxicillin ในรูปแบบรับประทาน และยา benzathine penicillin G ในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยยา amoxicillin แนะนำให้รับประทานเป็นเวลา 10 วัน ในขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดที่รับประทานได้เท่ากับ 1,000 มิลลิกรัมต่อครั้ง หรือในขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง โดยขนาดยาสูงสุดที่รับประทานได้เท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อครั้ง ในการวิจัยพบว่ายา amoxicillin ถูกสั่งจ่ายมากที่สุด

โดยรูปแบบที่ถูกสั่งจ่ายมากที่สุดคือ amoxicillin 500 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ระยะเวลา 5 วัน ซึ่งไม่สอดคล้องกับแนวทางการรักษาของ IDSA ทั้งในส่วนของรูปแบบและระยะเวลาในการได้รับยา รวมถึงการใช้ยาในรูปแบบอื่น ๆ ที่มีการสั่งใช้ในตารางที่ 2 สำหรับยา amoxicillin สาเหตุอาจเนื่องมาจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันมีขนาดต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจอื่น ๆ เช่น โรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อ *S. pneumoniae* ที่แนะนำให้ใช้ยา amoxicillin ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (8) ทำให้บุคลากรทางการแพทย์ผู้สั่งจ่ายอาจขาดความเชื่อมั่นในขนาดยา 1,000 มิลลิกรัม/วัน

สำหรับการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันด้วยยาในกลุ่ม penicillins ชนิดรับประทานผู้ป่วยควรได้รับยา 10 วัน (1, 5) การศึกษา meta-analysis ของ Casey และคณะ (14) เปรียบเทียบอัตราการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย *S. pyogenes* ในผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบด้วยยาในกลุ่ม penicillins หรือ macrolides ระยะเวลา 4-5 วันเปรียบเทียบกับการใช้ยา 10 วันพบว่า การใช้ยาในกลุ่ม penicillins เป็นเวลา 5 วันมีผลการกำจัดเชื้อที่ด้อยกว่าการใช้ยาเป็นเวลา 10 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม macrolides เช่น erythromycin, clarithromycin เป็นเวลา 5 วัน มีผลการกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่ด้อยกว่าการใช้ยาในกลุ่ม penicillins เป็นเวลา 10 วัน ในขณะที่ยา azithromycin ขนาด 12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ใช้เป็นระยะเวลา 5 วันมีผล

ตารางที่ 2. จำนวนครั้งในการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะในโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลัน (n=304)

รายการยาปฏิชีวนะ (มิลลิกรัม)	วิธีรับประทาน	จำนวนเม็ด/แคปซูล	จำนวนครั้งในการสั่งจ่าย (ร้อยละ)
amoxicillin (500)	2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง	20	116 (38.2)
	2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง	28	24 (7.9)
	2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง	30	6 (2.0)
	1 แคปซูล วันละ 4 ครั้ง	15	1 (0.3)
	1 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง	15	95 (31.2)
	1 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง	20	25 (8.2)
roxithromycin (150)	1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	10	21 (6.9)
amoxicillin/clavulanate potassium (875/125)	1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง	10	10 (3.3)
erythromycin (250)	1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง	20	2 (0.7)
clindamycin (300)	1 แคปซูล วันละ 3 ครั้ง	15	2 (0.7)
doxycycline (100)	1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง	10	1 (0.3)

การกำจัดเชื้อแบคทีเรียเทียบเท่าการให้ยา penicillin V เป็นเวลา 10 วัน (15) ดังนั้นหากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันควรได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 10 วัน ทั้งนี้เพื่อประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ *S. pyogenes* ป้องกันภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะการเกิดโรคหัวใจรูห์มาติก แต่หากใช้ยา azithromycin สามารถใช้รักษาเป็นเวลา 5 วัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับยา azithromycin นอกจากนี้ยังมีการส่งจ่ายยา amoxicillin/clavulanate potassium ซึ่งมีฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อที่กว้างเกินความจำเป็นและไม่ได้อยู่ในรายการยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลัน

การรักษาผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันที่แพ้ยาในกลุ่ม penicillins ตามแนวทางการรักษาของ IDSA แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม cephalosporins ได้แก่ cephalexin และ cefadroxil ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้แพ้ยาแบบเฉียบพลัน (immediate type) ส่วนผู้ที่แพ้ยาแบบเฉียบพลันแนะนำการใช้ยา clindamycin, azithromycin และ clarithromycin โดยยา clindamycin แนะนำให้รับประทานเป็นระยะเวลา 10 วัน ในขนาด 7 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยรับประทานวันละ 3 ครั้ง ขนาดยาสูงสุดที่รับประทานได้เท่ากับ 300 มิลลิกรัมต่อครั้ง ยา azithromycin จะแนะนำให้รับประทานเป็นระยะเวลา 5 วัน ในขนาด 12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง โดยขนาดยาสูงสุดที่รับประทานได้เท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อครั้ง ส่วนยา clarithromycin แนะนำให้รับประทานเป็นระยะเวลา 10 วัน ในขนาด 7.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง รับประทานวันละ 2 ครั้ง จากผลการศึกษาพบว่าการส่งจ่ายยา clindamycin 300 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง รับประทานเป็นระยะเวลา 5 วัน โดยผู้ป่วยทั้งสองรายมีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillins โดยมีอาการผื่นแดงคันตามร่างกายและมีอาการตาบวม เมื่อพิจารณาจากอาการแพ้ยาที่ระบุไว้ในฐานข้อมูลเบื้องต้นคาดว่า ผู้ป่วยน่าจะแพ้ยาแบบเฉียบพลัน จึงมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่ไม่ใช่ยาในกลุ่ม penicillins หรือ cephalosporins อย่างไรก็ตามระยะเวลาการใช้ยา clindamycin ในผู้ป่วยคือ 5 วันซึ่งน้อยกว่าแนวทางการรักษาที่ระบุว่าควรได้รับยา 10 วัน

การศึกษาพบผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม macrolides คือ ยา roxithromycin และยา erythromycin ซึ่งไม่ได้รับระบุไว้ในแนวทางการรักษาของ IDSA อย่างไรก็ตามยาทั้ง 2 ตัว

สามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *S. pyogenes* ได้และมีการแนะนำให้ใช้ในแนวทางการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างสมเหตุสมผลของประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillins (3, 8) โดยแนะนำให้ใช้ยา roxithromycin 150 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือรับประทาน 300 มิลลิกรัมวันละครั้ง ยา erythromycin 30-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน รับประทานวันละ 2-4 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10 วัน แต่จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยได้รับยาเพียง 5 วัน อีกทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยา roxithromycin ไม่ได้มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม penicillins แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา erythromycin ทั้ง 2 รายมีการระบุแพ้ยา penicillin โดย 1 รายระบุว่าไม่มีผื่นแดง อีก 1 รายระบุว่าทำการทดสอบทางผิวหนังด้วย penicillin G sodium แล้วให้ผลเป็นบวก อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม macrolides เป็นยาขนานแรก เนื่องจากพบว่าเชื้อ *S. pyogenes* ต่อยากลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 20 (3, 8, 16, 17) นอกจากนี้ยังมีการใช้ยา doxycycline ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม tetracyclines ในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม penicillins และใช้ในการรักษาเพียง 5 วัน อีกทั้งยา doxycycline เป็นยาที่ไม่ได้แนะนำให้ใช้ในการรักษาและมีความชุกของการดื้อยาค่อนข้างสูง (1, 18)

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันของโรงพยาบาลมากกว่าร้อยละ 90 ไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ อีกทั้งยังมีรูปแบบการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่สอดคล้องกับแนวปฏิบัติที่มีการแนะนำไว้ โดยเฉพาะในระยะเวลาในการรักษา ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการรักษา ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และเพิ่มโอกาสในการเกิดเชื้อดื้อยาได้ อันจะส่งผลให้โรงพยาบาลสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ควรจะได้รับยาปฏิชีวนะ แม้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันควรมีการวินิจฉัยที่แน่ชัดถึงการติดเชื้อ *S. pyogenes* โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่พบว่ามีข้อจำกัดของการตรวจ ทำให้การใช้เกณฑ์การประเมินโดยอาศัยอาการทางคลินิก เช่น Centor criteria เข้ามามีบทบาทในการวินิจฉัยแยกโรคเพื่อนำไปสู่การส่งจ่ายยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม จึงควรกำหนดแนวปฏิบัติในเรื่องนี้ เช่น หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันและไม่ได้รับการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ จะต้องมีการประเมินด้วย Centor criteria ก่อนการส่งจ่ายยาปฏิชีวนะ การสร้างระบบคีย์ยาอัตโนมัติ

เมื่อมีการสั่งใช้ยา amoxicillin การอบรมให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์ของโรงพยาบาล เป็นต้น

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันซึ่งเป็นเพียงโรคหนึ่งในระบบทางเดินหายใจส่วนบนที่มีการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล จึงไม่ได้สะท้อนตัวชี้วัดการใช้ยาปฏิชีวนะของโรงพยาบาลทั้งหมด อีกทั้งยังเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ซึ่งอาจขาดความสมบูรณ์ของข้อมูล เช่น ไม่มีการระบุอุณหภูมิกาย หรือไม่มีการใช้ไม้ไต่ระดับอาการต่อหน้าเหลืองข้างคอวมกตเจ็บ ไม่ได้ระบุต่อมทอนซิลบวมหรือมีจุดหนองบริเวณต่อมทอนซิล หรือไม่ได้ระบุว่าไม่มีอาการไอ เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการดังกล่าว แต่อาจจะไม่มีการซักประวัติหรือไม่มีการบันทึกข้อมูล นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีประวัติโรคประจำตัวหรือภาวะผิดปกติอื่นอยู่เดิม เช่น โรคหัวใจรูห์มาติก เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ เป็นต้น แต่ไม่ได้ระบุในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับยาปฏิชีวนะแม้ผลการประเมินไม่เข้าเกณฑ์ กรณีเช่นนี้การประเมินความเหมาะสมในการสั่งจ่ายยาปฏิชีวนะตาม Centor criteria อาจคลาดเคลื่อนได้

จากข้อจำกัดของการศึกษานี้ การวิจัยในอนาคตควรศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยมีการควบคุมตัวแปรต่าง ๆ เช่น ต้องมีผลการวัดอุณหภูมิหรือผลการตรวจร่างกาย เพื่อนำอาการทางคลินิกมาใช้ประเมินตามเกณฑ์ของ Centor ควรมีการติดตามผู้ป่วยเพื่อดูผลลัพธ์ทางคลินิกหลังจากได้รับการรักษาทั้งที่เข้ารับและไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ หรือควรศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา amoxicillin ขนาด 1,000 มิลลิกรัม/วัน ในการรักษาโรคคอหอยอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากการติดเชื้อ *S. pyogenes* ในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณมหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์ที่ให้ทุนสนับสนุนในการทำวิจัย โรงพยาบาลที่ทำการศึกษาดูแลจนผู้ให้ข้อมูลในการวิจัยทุกท่านที่ทำงานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, 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;55:1279-82.

2. Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2009;79:383-90.
3. Chongtrakul P. Antibiotics smart use. 2nd ed. Bangkok: Graphic and design; 2011.
4. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981; 1: 239-46.
5. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 1-28.
6. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and Mclsaac scores to predict group A Streptococcal Pharyngitis. Arch Intern Med 2012 ; 172: 847-52.
7. Saengcharoen W, Lerkiatbundit S. Sore throat from acute pharyngitis. Thai Pharm Health Sci J 2012; 7: 52-9.
8. Sub-Committee on Rational Drug Use Promotion. Rational drug use hospital manual. Bangkok: Agricultural Cooperatives of Thailand Printing; 2015.
9. Uruokoran R, Phonsena W, Thongdang, Somsaard P, Chaiyasong S, Srisilp T. Treatment outcome and cost of rationale antibiotic use implementation in Mahasarakham University Pharmacy. Isan Journal of Pharmaceutical Sciences 2013;9:31-42.
10. Mclsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. CMAJ 1998;158:75-83
11. Palla AH, Khan RA, Gilani AH, Marra F. Over prescription of antibiotics for adult pharyngitis is prevalent in developing countries but can be reduced using Mclsaac modification of Centor scores: a cross-sectional study. BMC Pulm Med 2012; 12: 1-7

12. Yuniar CT, Anggadiredja K, Islamiyah AN. Evaluation of rational drug use for acute pharynxgitis associated with the incidence and prevalence of the disease at two community health centers in Indonesia. *Sci Pharm* 2017; 85: 1-10.
13. Acerra JR. Pharyngitis [online]. 2018 [cited Jan 9, 2018]. Available from: emedicine.medscape.com/article/764304-clinical
14. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 909-17.
15. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:S129-34.
16. Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *N Engl J Med* 1992;326:292-7.
17. Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al. Community-based surveillance in the united states of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis* 2004;39:1794-801.
18. Jasir A, Tanna A, Noorani A, Mirsalehian A, Efstratiou A, Schalen C. High rate of tetracycline resistance in *Streptococcus pyogenes* in Iran: an epidemiological study. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2103-7.